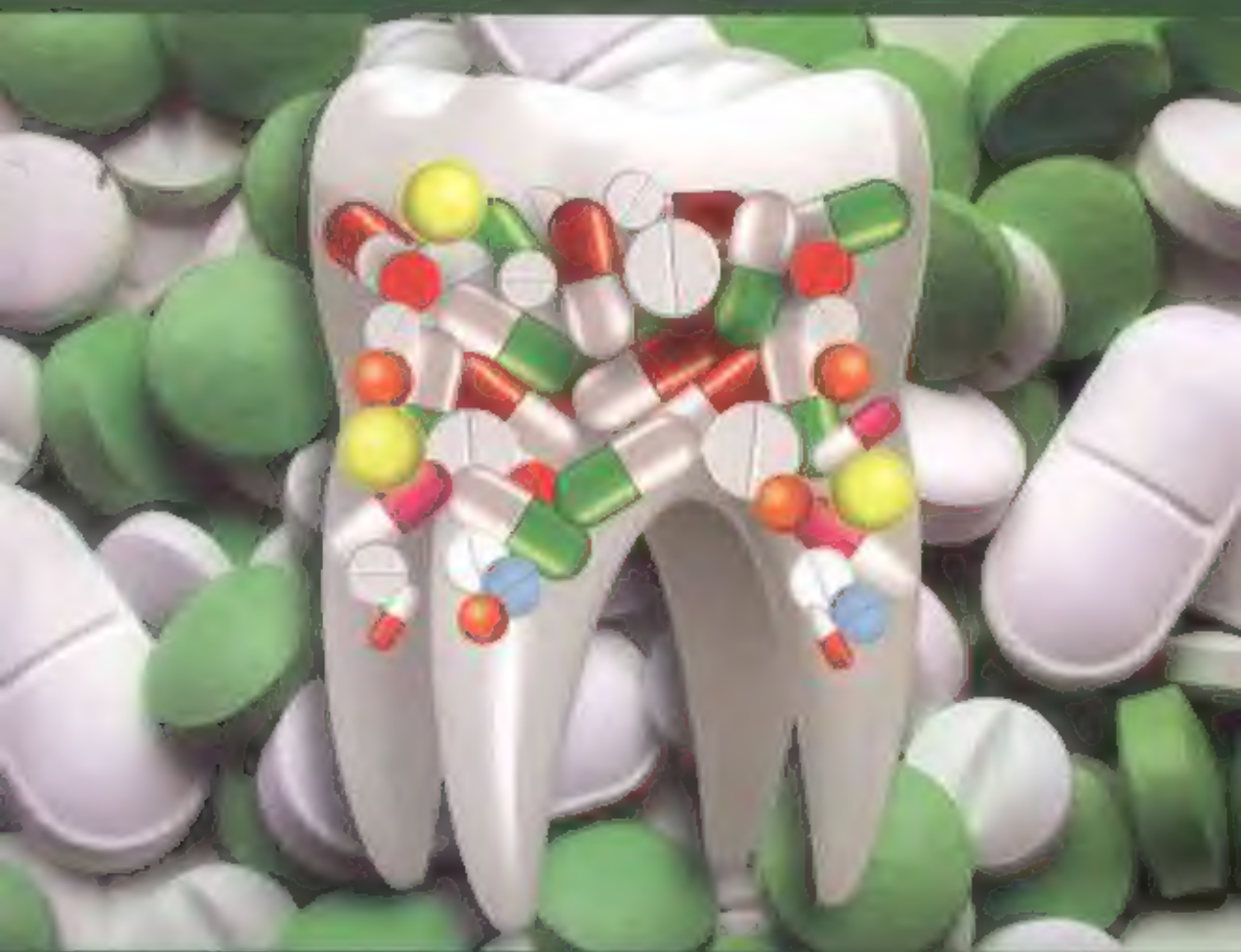


V. GONCIAR, M. NECHIFOR, E. CHEPTEA, C. SCUTARI

615

F23

FARMACOLOGIE



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Veaceslav GONCIAR, Mihai NECHIFOR,
Eduard CHEPTEA, Corina SCUTARI

FARMACOLOGIE

731275

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Publicat cu sprijinul Ministerului

Chișinău, 2015

SL2

**Aprobat de Consiliul metodic central al USMF
Nicolae Testemițanu cu nr. 3 din 18.02.2015**

Autori:

- Veaceslav Gonciar* – profesor universitar, șef catedră Farmacologie și farmacie clinică.
Mihai Nechifor – profesor universitar, șeful disciplinei Farmacologie la Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.
Eduard Cheptea – conferențiar universitar, catedra Farmacologie și farmacie clinică.
Corina Scutari – conferențiar universitar, catedra Farmacologie și farmacie clinică.

Recenzenți:

- Victor Ghicavii* – Om emerit în științe, doctor habilitat în științe medicale, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, membru corespondent al AȘM, șef catedră Farmacologie și Farmacologie clinică.
Valeriu Burlacu – doctor în științe medicale, profesor universitar, catedra Stomatologie Terapeutică FEC.

Sponsori:

- Clinica stomatologică „CERADENT” SRL,
- Clinica stomatologică „Fala-Dental” SRL,
- Policlinica Stomatologică Republicană IMSP,
- KRKA D.D.NOVO MESTO (SLOVENIA), Reprezentanța în Moldova
- „VICONSTRUCȚIA” SA
- „TEHOPTIMED” SA

Manualul este destinat studenților anului III, Facultatea stomatologie și este elaborat în conformitate cu programa de studii la farmacologie.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Farmacologie / Veaceslav Gonciar, Mihai Nechifor, Eduard Cheptea [et al.] ; IP Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău : S. n., 2015 (Tipografia AȘM). – 580 p.

300 ex.

ISBN 978-9975-62-386-5.

615(075.8)

F 23



*Manualul omagial de Farmacologie este dedicat aniversării
a 70 ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și reprezintă un semn
de recunoștință pentru dăruirea sa voluntară în slujba comunității,
Domnului Ion Ababii, rector al USMF „Nicolae Testemițanu”,
dar și grațitudine adusă colectivului ei de excepție.*

*La ceas aniversar, când pășește pragul spre al optulea deceniu
de activitate, colectivul catedrei Farmacologie și farmacie clinică
urează colaboratorilor IP USMF „Nicolae Testemițanu” sănătate,
prosperitate, activitate didactică și științifică rodnică mulți ani
înainte!*

CUPRINS

<i>Prefață</i>	8
----------------------	---

FARMACOLOGIA GENERALĂ

<i>Introducere</i>	10
--------------------------	----

<i>Capitolul I. Farmacocinetica generală</i>	12
--	----

1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice	12
1.2. Absorbția medicamentelor	15
1.3. Căile de administrare	16
1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor	27
1.5. Transportul și distribuția medicamentelor	28
1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive ..	29
1.7. Biotransformarea medicamentelor	32
1.8. Epurarea medicamentelor din organism	36
1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism	40

<i>Capitolul II. Farmacodinamia generală</i>	43
--	----

2.1. Posologie	43
2.2. Mecanismele de acțiune ale preparatelor farmacologice	44
2.3. Farmacoreceptorii și interacțiunea medicament-receptor	47
2.4. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor	48
2.5. Noțiuni de farmacogenetică	53
2.6. Noțiuni de cronofarmacologie	55
2.7. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor	57
2.8. Aspecte ale acțiunilor adverse ale medicamentelor	61
2.9. Interacțiunea medicamentelor	76
2.10. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor ...	80

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

<i>Capitolul III. Substanțele medicamentoase cu acțiune asupra sistemului nervos somatic</i>	83
--	----

3.1. Anestezicele locale	83
3.2. Blocantele neuromusculare (Curarizantele)	105

<i>Capitolul IV. Medicamentele cu acțiune asupra inervației aferente</i>	110
--	-----

4.1. Astringentele	110
4.2. Mucilaginoasele	112
4.3. Adsorbantele	112
4.4. Irritantele	113

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Capitolul V. Farmacologia sistemului colinergic	117
5.1. Medicamentele cu acțiune asupra transmiterii impulsurilor în sinapsele colinergice	124
5.2. Colinomimeticele (Parasimpatomimeticele)	132
5.3. Anticolinesterazicele	137
5.4. Colinoblocantele	140
Capitolul VI. Farmacologia sistemului adrenergic	151
6.1. Simpatomimeticele (Adrenomimeticele)	156
6.2. Blocante ale receptorilor adrenergici (Adrenoblocantele)	163
6.3. Simpatoliticele	170

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Capitolul VII. Inhibitoare ale funcției sistemului nervos central	176
7.1. Anestezicele generale	176
7.2. Hipnoticele	191
7.3. Alcoolul etilic (Etanolul)	203
7.4. Anticonvulsivantele cu spectru larg de acțiune (simptomatice)	214
7.5. Analgezicele	219
7.5.1. Analgezicele opiacee	220
7.5.2. Alte analgezice opiacee	235
7.5.3. Antagoniștii morfinei	237
7.6. Psihotropele	239
7.6.1. Antipsihoticele (Neurolepticele)	240
7.6.2. Anxioliticele (Tranchilizantele)	252

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA FUNCȚIEI ORGANELOR ȘI SISTEMELOR EFECTOARE

Capitolul VIII. Preparatele care acționează asupra aparatului cardiovascular	261
8.1. Antianginoasele	261
8.2. Antihipertensivele	275
Diuretice	292
8.3. Medicamentele utilizate în tratamentul puseilor hipertensive	296
8.4. Antihipotensivele	299
Capitolul IX. Preparatele medicamentoase cu influență asupra coagulabilității sângelui	307
9.1. Antitromboticele	307

9.1.1. Anticoagulantele	307
9.1.2. Antiagregantele plachetare	311
9.1.3. Fibrinoliticele	313
9.2. Hemostaticele	315
Capitolul X. Vitaminele	325
10.1. Vitamine hidrosolubile	327
10.2. Vitaminele liposolubile	338
Capitolul XI. Enzimele și antienzimele	352
Capitolul XII. Medicamentele ce contribuie la stimularea regenerării	361
Capitolul XIII. Medicația metabolismului țesuturilor dentare dure	375
Capitolul XIV. Antiinflamatoarele și analgezicele-antipiretice	385
14.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene, analgezice-antipiretice	385
14.2. Antiinflamatoarele steroidice	400
Capitolul XV. Antialergicele. Medicamentele utilizate în tratamentul reacțiilor alergice de tip imediat	414
ANTIMICROBIENELE	
Capitolul XVI. Antisepticele și dezinfectantele	434
Capitolul XVII. Antibioticele	477
17.1. Antibioticele beta-lactamice	485
17.1.1. Penicilinele	486
17.1.2. Cefalosporinele	493
17.1.3. Carbapenemii	497
17.1.4. Monobactamii	497
17.2. Aminoglicozidele	498
17.3. Macrolidele	502
17.4. Tetraciclina	503
17.5. Cloramfenicolul (Levomicetina)	507
17.6. Glicopeptidele	507
17.7. Antibioticele polipeptidice	508
17.8. Antibioticele lincosamide	509
17.9. Ansamicinele	510
17.10. Streptograminele	510
17.11. Lipopeptidele	511
Capitolul XVIII. Chimioterapicele antimicrobiene cu structură chimică diversă	515

<i>Capitolul XIX. Chimioterapicele antifungice</i>	518
<i>Capitolul XX. Chimioterapicele antivirale</i>	530
<i>Capitolul XXI. Principiile generale ale tratamentului intoxicațiilor acute medicamentoase și nemedicamentoase</i>	549
<i>Capitolul XXII. Farmacoterapia bolilor stomatologice principale</i>	561
<i>Farmacoterapia maladiilor mucoasei bucale</i>	563
<i>Capitolul XXIII. Farmacoterapia urgențelor în condițiile practicii de medicină dentară</i>	565
<i>Anexa 1. Indexul nozologic și sindromologic</i>	569
<i>Bibliografie selectivă</i>	578

PREFAȚĂ

Actualmente este unanim acceptată de către medicii și stomatologii practicieni ideea că o farmacoterapie rațională și eficientă este imposibilă fără cunoașterea profundă a farmacologiei.

Conform datelor statistice ale OMS, circa 80% din bolnavi după vizita medicului utilizează medicamente, ca una din cea mai universală metodă de tratament. Efectuarea unui tratament rațional, necesită cunoștințe fundamentale în domeniul farmacodinamiei, farmacocineticii și farmacotoxicologiei. În viața cotidiană, fiecare stomatolog poate să se confrunte cu stări urgente, care necesită cunoștințe profunde în domeniul farmacoterapiei, în caz contrar, situația se poate agrava. Medicul stomatolog trebuie să posede un anumit nivel de viziune medicală, care să ofere posibilitatea de a stabili diagnosticul și de a oferi ajutor consultativ calificat. Stabilirea corectă a diagnosticului contribuie la selectarea direcțiilor principale ale farmacoterapiei eficiente și inofensive.

În acest manual sunt prezentate, în primul rând, noțiunile de bază în farmacologie - noțiuni de farmacocinetică și farmacodinamic, apoi principalele clase de substanțe medicamentoase, indicațiile, reacțiile adverse și contraindicațiile acestora.

S-a urmărit, însă și abordarea acestor noțiuni în funcție de specificul activității medicale, întrucât în stomatologie se utilizează preponderent unele categorii de medicamente - anestezice locale și generale, analgezice, antiinflamatoare, antibiotice, antivirale, antifungice, antiseptice și dezinfectante - s-a realizat o prezentare accentuată a particularităților acestora. Întrucât la nivelul cavității bucale se întâlnesc adesea reacții adverse produse de o serie de medicamente administrate cronic, s-a avut în vedere menționarea acestora, astfel, încât viitorul practician să le cunoască, să le poată identifica și eventual trata.

Manualul este destinat studenților facultății de Stomatologie, dar și medicilor stomatologi, îndeosebi, tinerilor practicieni, constituind o reală sursă de informație în problemele legate de utilizarea medicamentelor în afecțiunile dentare. Întrucât stomatologul tratează adesea pacienți care primesc medicație cronică pentru diverse afecțiuni, s-a avut în vedere precizarea măsurilor de precauție necesare în astfel de situații. Nu în ultimul rând, medicul stomatolog se confruntă cu urgențe medicale sau urgențe stomatologice. Din aceste considerente, este necesară cunoașterea și înțelegerea acțiunii medicamentelor asupra organismului ca un întreg, astfel încât să se poată aplica tratamentul cel mai adecvat și eficient.

Considerăm, că manualul realizat de colectivul menționat anterior are calitățile necesare pentru pregătirea studenților facultății Stomatologie. Actualul manual va servi un suport trainic în însușirea și aprofundarea cunoștințelor în domeniul farmacologiei. El va contribui la unificarea predării disciplinei, evaluarea obiectivă a cunoștințelor studenților și la majorarea eficienței procesului pedagogic.

Autori

FARMACOLOGIA GENERALĂ

INTRODUCERE

Farmacologia (grec *pharmakon* - medicament, *toxic logos* - știință) este știința, care studiază interacțiunile dintre medicamente și organism și consecințele acestor interacțiuni. În aspect aplicativ, fiind disciplină medicală, farmacologia descrie principiile clasificării, efectele principale ale substanțelor medicamentoase, mecanismul manifestării lor, indicațiile și contraindicațiile pentru administrare, reacțiile adverse etc.

În temei farmacologia studiază substanțele medicamentoase utilizate în tratamentul și profilaxia diferitor maladii și stări patologice. Una din sarcinile de bază ale farmacologiei constă în căutarea substanțelor medicamentoase noi eficiente și inofensive și introducerea lor în practica medicală. Interacțiunile dintre medicamente și sistemele biologice se realizează după legi generale, obiective și comune.

Medicamentele, conform definiției O.M.S. sunt substanțe (produse) ce pot preveni, ameliora sau vindeca boala, precum și substanțe folosite în scop diagnostic (ex. Substanțe radioopace).

Convențional farmacologia poate fi divizată astfel:

Farmacografia (receptura generală) descrie regulile generale de prescriere a medicamentelor, în scopul folosirii lor raționale.

Farmacologia fundamentală (bazăic), care, la rândul său, include:

a. **Farmacologie generală** cu farmacocinetică și farmacodinamic, interacțiuni medicamentoase, reacții adverse.

b. **Farmacologie specială** (grupele de medicamente).

Farmacologie clinică. Farmacologia clinică reprezintă etapa de evaluare clinică a unui medicament care a trecut examenul evaluărilor experimentale pe animale, se execută pe voluntari sănătoși sau pe bolnavi, respectându-se anumite principii etice.

Scopul și sarcinile de bază ale farmacografiei nu sunt expuse în manualul dat, întrucât au fost expuse în „Manual de receptură”, ediția a III-a, autori C. Măcovschi și al., Chișinău, 2000.

NOȚIUNI FUNDAMENTALE DESPRE MEDICAMENT ȘI EFECTUL FARMACOLOGIC

Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) a dat pentru medicament mai multe definiții, una dintre acestea fiind următoarea: medicamentele sunt substanțe sau

amestecuri de substanțe biologice active, care potrivit datelor științelor medicale, atunci când sunt folosite conform regulilor permit:

- recunoașterea, prevenirea, îndepărtarea sau atenuarea unor simptome patologice;
- identificarea sau influențarea structurilor unor organe, a unor funcții organice sau a comportamentului, în măsura în care toate acestea servesc unui scop medical în medicina umană sau veterinară.

Prin *toxic* sau *otrăvă* se înțelege orice substanță concepută sau aleasă în scopul de a cauza tulburări funcționale, leziuni organice sau moartea organismului cu care vine în contact.

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii. Clasificarea ATC (care utilizează criteriile anatomic, terapeutic, chimic) stă la baza farmacologiei, fiind utilizată de Organizația Mondială a Sănătății și adoptată de România în 1992. Medicamentele se clasifică în acest sistem, utilizând criteriile amintite, în ordinea importanței.

Medicamentele tipizate se pot caracteriza prin 3 denumiri:

- *denumirea comună internațională (D.C.I.)* - adoptată de Organizația Mondială a Sănătății, oficializată de Farmacopee;
- *denumirea comercială* - este numele depus de firma producătoare, protejat de legislația internațională privind drepturile de autor;
- *denumirea chimică* - corespunzătoare formulei chimice, conform normelor IUPAC (International Union of Pure and applied Chemistry).

Capitolul I. FARMACOCINETICA GENERALĂ

Farmacocinetica (grec *pharmakon* - medicament, *kineo* - mișcare) studiază legătă: le. modificările cantitative și calitative pe care le suferă medicamentul și/sau metabolizii acestuia, în procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și epurare a medicamentelor sau, cu alte cuvinte, ce face organismul cu medicamentul. Secvențele fundamentale ale farmacocineticii sunt prezentate în figura 1.

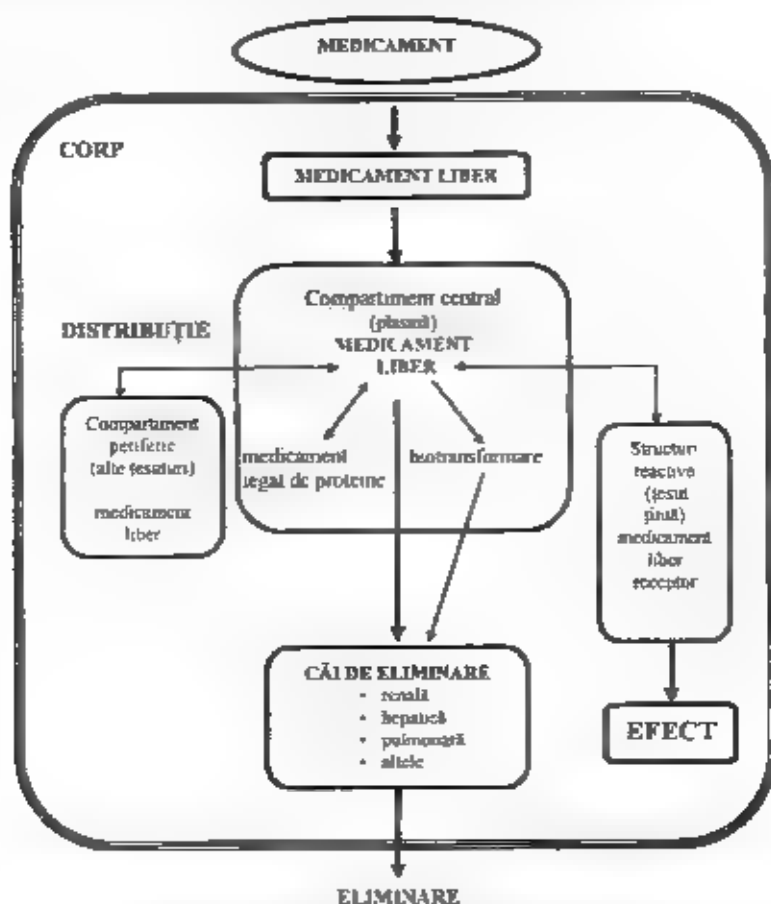


Fig. 1. *Reprezentarea schematică a secvențelor farmacocinetice*

1.1. Pasajul medicamentelor prin membranele biologice

În cadrul proceselor farmacocinetice, substanțele medicamentoase sunt obligate să penetreze diferite membrane biologice (mucoasa tubului digestiv, peretele

capilarelor, bariera hematoencefalică, placenta, epitelul glandelor mamare, pielea și al.).

Membrana celulară, bariera biologică comună în calea tuturor medicamentelor, este alcătuită dintr-un strat bimolecular de fosfolipide. Lanțurile de carbon ale acestora sunt orientate spre interior, iar capătul polar către cele două suprafețe. În stratul fosfolipidic sunt înglobate proteine, care pot servi drept transportatori. Membranele celulare sunt traversate de porii umpluți cu apă (canalele apoase), care permit trecerea numai a moleculelor hidrosolubile mici. Stratul bimolecular fosfolipidic împreună cu proteomele globulare și glicoproteinele mărginesc canalele apoase, prin care trece apa și preparatele medicamentoase hidrosolubile.

Suprafețele membranelor, pereții canalelor apoase poartă încărcătură electrică, care împiedică filtrarea moleculelor ionizate (fig. 2).

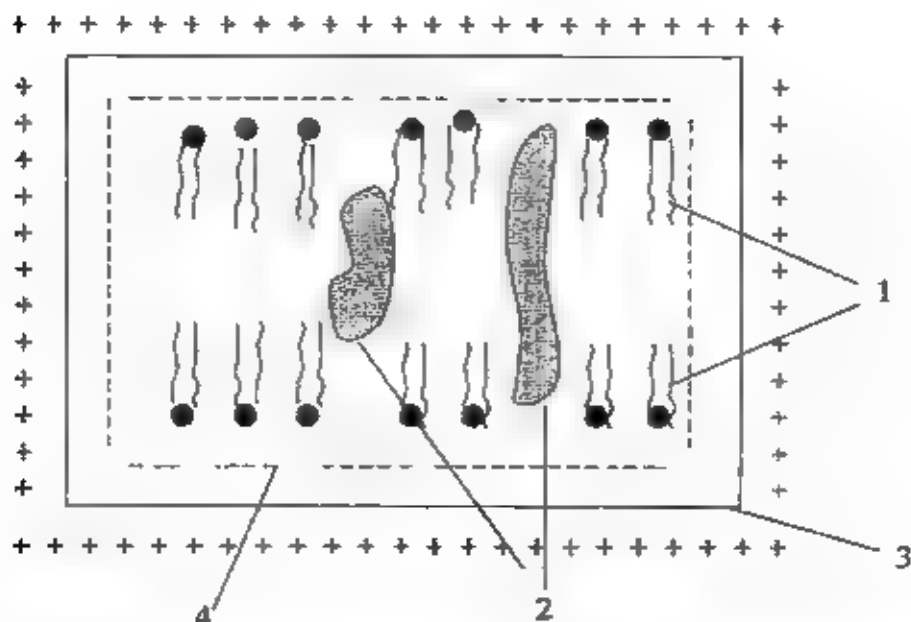


Fig. 2. Reprezentarea schematică a structurii membranei biologice: 1 Strat bimolecular fosfolipidic, 2 Proteine globulare și glicoproteine, 3. Canale apoase, 4. Sarcina electrică.

Factorii ce intervin la transferul substanțelor medicamentoase prin membrane biologice

Traversarea membranelor biologice depinde de factori:

- ce țin de medicament;
- ce depind de membrana traversată;
- ce depind de mediul de pe cele două fețe ale membranei.

Factorii ce țin de medicament sunt reprezentați prin:

- dimensiunea moleculelor (cu cât moleculele sunt mai mici, cu atât traversează mai ușor și mai rapid membranele biologice);
- constanta de disociere (pK_a) și gradul de ionizare (substanțele nedisociate

trec mai ușor, iar cele disociate, reprezentând de altfel majoritatea medicamentelor – mai greu, deoarece ioni se acoperă cu dipoli de apă, ceea ce îngreuează traversarea membranelor); solubilitatea substanțelor trec mai ușor prin membrane substanțele medicamentoase liposolubile. Cele hidrosolubile și neutre se filtrează prin porii (canalele apoase) membranei conform gradientului de concentrație, până la nivelarea concentrației pe ambele suprafețe ale acesteia; coeficientul de partiție lipide/apă (cu cât coeficientul este mai mare, cu atât moleculele traversează mai ușor membranele).

Factorii ce depind de membrană sunt reprezentați prin:

- tipul membranei,
- sistemele membranare de transport activ;
- starea fiziologică sau patologică a membranelor

Tabelul 1

Principalii factori care pot modifica absorbția medicamentelor

<i>Factori favorizanți ai absorbției</i>	<i>Factori care îngreuează absorbția</i>
Soluția apoasă	Soluția uleioasă, suspensia, forma solidă
Concentrația mare	- Diluția mare
Circulația bogată la locul absorbției	Circulația săracă la locul absorbției
Suprafața mare de absorbție (plămâni, intestin)	Suprafața limitată de absorbție

(După V. Stroescu „Bazele farmacologice ale practicii medicale” ed. VI-a, 1998, pag. 19).

Factorii ce depind de mediul de pe cele două fețe ale membranelor:

- pH-ul mediului;
- vascularizarea și debitul circulator local

În condițiile unui pH normal al mediului intern, puțin peste 7, medicamentele slab acide ($\text{pH} < 7$) ca și cele bazice ($\text{pH} > 7$) se găsesc preponderent sub formă neionizată, capabile să traverseze cu ușurință membranele biologice. Creșterea pH-ului mediului (alcalinizarea) mărește proporția formei ionizate pentru medicamentele acide, iar scăderea pH-ului mediului (acidifierea) crește proporția formei ionizate pentru medicamentele alcaline. În ambele cazuri, capacitatea de traversare a membranelor de către medicamente diminuează.

Valorile diferite ale pH-ului pe cele două fețe ale membranelor biologice determină o distribuție inegală a moleculelor de medicament.

Tipurile de transfer prin membranele biologice

Penetrarea barierelor biologice de către substanțele medicamentoase se desfășoară prin următoarele:

- 1) Difuziune pasivă;
- 2) Pasaj prin intermediul unui sistem transportator;
- 3) Endocitoză (pinocitoză) și exocitoză.

Difuziune pasivă. Se cunosc două tipuri de difuziune pasivă: filtrare și transfer

simplu. *Filtrarea* se efectuează la nivelul porilor membranei. Aceasta are loc pentru preparatele hidrosolubile, în sensul gradientului de concentrație și diferenței de presiune hidrostatică și osmotică, până la anularea diferenței. *Transferul simplu* se realizează la nivelul structurilor lipoproteice membranare, pentru agenții farmacologici liposolubili, nedisociați și are loc în sensul gradientului de concentrație.

Pasajul prin intermediul unui sistem transportor. Pasajul membranar al medicamentelor prin intermediul unui sistem transportor se realizează prin două modalități:

- transport activ,
- difuziune facilitată

Transportul activ se caracterizează prin:

- existența unui transportor membranar;
- transport împotriva gradientului de concentrație;
- consum de energie (fiind deci dependent de procesele metabolice furnizatoare de energie).

Transportorul membranar este în general o structură proteică, specializată, ce fixează specific substanța medicamentoasă pe o față a membranei și o transportă prin grosimea membranei, către fața opusă.

Dacă două sau mai multe medicamente transportate de același transportor sunt administrate concomitent, apare o competiție pentru situsurile de fixare, deci se va produce o limitare a trecerii membranare a fiecăruia dintre medicamente. Transportorul circulă prin membrană sub formă legată într-o direcție și sub formă liberă în direcția opusă, în cadrul unui proces ciclic. Prin transport activ trec substanțele polare, disociate și ionice.

Difuziunea facilitată presupune un transport membranar efectuat de transportori specializați, însă nu împotriva, dar în sensul gradientului de concentrație și, fără consum de energie.

Endocitoza (pinocitoza) și exocitoza reprezintă o altă variantă de realizare a pasajului membranar. Prin *endocitoză* sunt introduse în celulă particule care, din cauza dimensiunii lor mari, nu au altă posibilitate de a străbate membrana celulară. Astfel de particule sunt cantonate (temporar instalate) într-o invaginație membranară, transformată ulterior în veziculă, organit care eliberează conținutul în citosol.

Procesul invers, *exocitoza*, reprezintă modalitatea de secreție a unor structuri sintetizate în celulă și depozitate în vezicule. În anumite condiții, veziculele fuzionează cu membranele celulare și evacuează conținutul în spațiul extracelular. Este cazul eliberării unor biomediatori, hormoni, secreții ale glandelor exocrine.

1.2. Absorbția medicamentelor

Totalitatea proceselor prin care substanțele medicamentoase sunt deplasate de la nivelul căii de administrare în sânge se include în noțiunea de *absorbție*. Amplitudinea absorbției depinde de următorii factori:

- a) caracteristicile formei farmaceutice;
- b) proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și concentrația

- acestea (solubilitatea, mărimea particulelor, valența, gradul de disociere).
- c) circumstanțe dependente de organism (permeabilitatea membranelor biologice, suprafața de absorbție, timpul de contact, variațiile pH-ului, vascularizația locală etc.);
- d) starea funcțională a organismului
- fiziologică (vârsta, nutriția, sarcina, lactația, activitatea fizică, biotransmutările);
 - patologică (afecțiuni gastrointestinale, cardiovasculare, hepatice, metabolice, genetice etc.);
- e) asocierea cu alte substanțe medicamentoase (interacțiuni directe, interacțiuni indirecte).

Absorbția substanțelor medicamentoase se realizează diferit în funcție de calea de administrare a acestora.

1.3. Căile de administrare

Căile de administrare sunt interne, externe și parenterale (tabelul 2)

Tabelul 2

Formele farmaceutice și căile corespunzătoare de administrare ale medicamentelor

Cale de administrare		Structura traversată	Tip de forme farmaceutice
Internă	orală	membrana mucoasă a tractului gastrointestinal	preparate lichide (soluții și suspensii), preparate solide (pulberi, pilule, cașete, comprimate, capsule)
	sublinguală	membrana mucoasă	comprimate
	bucală	membrana mucoasă	comprimate bucale (pastile)
	rectală	membrana mucoasă	supozitoare, unguente, lichide
Externă	nazală	membrana mucoasă	picături, suspensii
	inhalatorie	membrana mucoasă a aparatului respirator superior și inferior, epitelul alveolar	aerosoli inhalatori, fumuri, gaze, vapori
	conjunctivală	conjunctiva și epitelul cornean	picături, unguente, lamele
	auriculară	conductul auditiv	soluții apoase, soluții glicerinate, unguente, pulberi, otoconuri
	cutanată	epiteliul keratinizat	unguente, loțiuni, creme, paste, linimente, pulberi, coloranți
	vaginală	membrana mucoasă	supozitoare vaginale, creme
	uretrală	membrana mucoasă	bujuri
	colonică	membrana mucoasă	clisme

Parenterală	injectabil subcutanat	endotelul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intramuscular	endotelul capilarelor sanguine și limfatice	soluții și suspensii
	injectabil intravenos	---	soluții
	injectabil intraarterial	---	soluții
	injectabil intratecal	---	soluții
	injectabil intraosos	---	soluții
	injectabil intrasternal	---	soluții

Căile enterale (interne) de administrare

Calea orală

Administrarea medicamentelor pe cale orală reprezintă modalitatea cea mai frecvent utilizată, datorită comodității și posibilității de autoadministrare. Absorbția medicamentelor după administrarea orală poate avea loc la nivelul stomacului, intestinului subțire și intestinului gros.

Participarea stomacului în procesul de absorbție a medicamentelor este modestă și se realizează prin difuziune simplă (rareori prin transport activ) pentru medicamentele slab acide. Aciditatea gastrică poate altera structura chimică a unor medicamente, acestea devenind ineficiente după administrarea orală (unele peniciline, medicamente cu structură polipeptidică etc.).

Un rol deosebit în absorbția digestivă a medicamentelor revine intestinului subțire, mucoasa căruia e adaptată prin realizarea acestei funcții. Datorită prezenței vililor, microvililor și vilozităților submucoasei, suprafața epitelului intestinal este mult mărită, atingând aproximativ 200 m². Pe măsura înaintării de la flexura duodeno-jejunală spre valva ileo-cecală suprafața mucoasei descrește progresiv. În segmentul intestinal, se absorb, de regulă, medicamentele cu structură bazică, deoarece la pH-ul alcalin al mediului ele se mențin în formă nedisociată. Absorbția intestinală rămâne semnificativă chiar dacă numai 0,01% din doza administrată rămâne nedisociată.

Mucoasa intestinului gros (colon, sigmoid și rect) oferă o suprafață de absorbție mult mai redusă, ea reprezentând o zonă de rezervă pentru captarea medicamentelor. La acest nivel se absorb apa, substanțele hidro- sau liposolubile și alte substanțe neabsorbite la nivelul intestinului subțire.

Absorbția după administrarea orală a medicamentelor poate fi influențată de o serie de factori fiziologici, factori patologici, precum și de asocierea cu alte medicamente sau cu alimente.

Factorii fiziologici pot fi locali (variații ale pH-ului gastric sau intestinal, variații ale motilității gastrointestinale cu consecințe asupra timpului de contact medicament - mucoasă etc.) sau reprezentați de efectele primului pasaj. Primul pasaj intestinal constă în biotransformarea unor medicamente sub acțiunea unor enzime din peretele intestinal (ex. clorpromazina); primul pasaj hepatic constă în biotransformarea enzimatică a medicamentelor aduse de vena portă la ficat, iar primul pasaj pulmonar constă în biotransformarea medicamentelor sub acțiunea enzimelor din țesutul pulmonar. Tot factori fiziologici sunt: starea de gravitate (caracterizată prin hiposecreție gastrică și hipomotilitate digestivă), vârstele extreme (nou-născut - lipsa acidității gastrice; vârstă înaintată - hiposecreție cu hipocaciditate, hipomotilitate digestivă, diminuarea sistemelor transportoare).

Factorii patologici locali sau sistemici (febră, insuficiență cardiacă) diminuează, de asemenea, prin mecanisme diferite absorbția digestivă.

Asocierea altor medicamente (prin modificarea pH-ului digestiv a motilității digestive, formare de compuși insolubili, competiția pentru mecanismele transportoare etc.) sau chiar alimente pot întârzia absorbția și motilitatea digestivă, pot modifica pH-ul, fapt ce influențează, de asemenea, absorbția medicamentelor administrate intern.

Calca orală este folosită atât pentru acțiunea locală a medicamentelor la nivelul tubului digestiv (antiacide, antiparazitare etc.), cât și pentru acțiunea generală (sistemică).

Pentru administrarea medicamentelor pe cale orală sunt caracteristice unele avantaje, precum și dezavantaje (Aurelia Nicoleta Cristea, 1999).

Avantajele căii orale de administrare a medicamentelor:

- Reprezintă cale naturală, fiziologică de aport cu o autoadministrare comodă a medicamentelor
- Poate fi utilă, mai ales, pentru administrări repetate și tratament de întreținere, precum și pentru medicamente cu efect retard
- Poate fi locul activizării unor substanțe medicamentoase, de exemplu: uleiul de ricin inactiv este transformat prin intermediul lipazei pancreatice în acid ricinoleic, activ pe chemoreceptorii intestinali, având astfel acțiune purgativă.
- Substanțele cu acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se pot administra „pe stomacul plin” (după masă), asociate cu mucilagi sau în forme farmaceutice enterosolubile.
- Substanțele cu gust sau miros neplăcut se pot incorpora în forme farmaceutice orale sau pot fi transformate în esteri.

Dezavantajele căii orale de administrare a medicamentelor

- ☐ Latența (debitul acțiunii) este relativ mare și, deci, nu reprezintă o cale pentru urgențele medicale.
- ☐ Biodisponibilitatea este mai mică decât la administrarea parenterală, pentru că absorbția depinde de foarte mulți factori și poate fi uneori incompletă și variabilă. De aceea uneori dozele administrate per os sunt cu mult mai mari decât cele injectabile.

- ☐ Biodisponibilitatea este în mod particular influențată negativ de efectele primului pasaj intestinal (biotransformarea de către enzimele peretelui intestinal și bacteriile intestinale) și hepatic (biotransformarea de către sistemele enzimatice hepatice).
- ☐ Viteza absorbției intestinale este influențată și limitată de timpul de golire a stomacului
- ☐ Absorbția este dependentă de funcționalitatea tractului gastrointestinal
- ☐ Este inutilizabilă la bolnavii inconștienți (în comă), cu stare de vomă, în crize convulsive și la sugari.
- ☐ Calca orali nu se utilizează pentru substanțele medicamentoase
 - care nu se absorb digestiv (de exemplu streptomicina);
 - inactive în mediu acid (de exemplu penicilina G);
 - inactivate de enzimele proteolitice (medicamente cu structură polipeptidică, precum heparina, insulina, hormonul adrenocorticotrop);
 - inactivate în ficat mai mult de 50-70% prin efectul primului pasaj hepatic (de exemplu: hormonii steroizi).

Administrarea sublinguală reprezintă modalitatea optimă de administrare pentru medicamentele cu liposolubilitate mare și active în doze mici, sub formă de soluție sau comprimate sublinguale de dimensiuni mici. Mucoasa sublinguală este bine vascularizată și drenează sângele în sistemul venos cefalic, iar apoi în vena cavă superioară, ocolind filtrul hepatic și efectul primului pasaj hepatic. Administrarea sublinguală poate fi considerată cale de urgență în crizele de angină pectorală, astm bronșic, hipertensiune arterială paroxistică etc. Pe calea sublinguală pot fi administrate nitroglicerina, izoprenalina, metiltestosteronul, progesteronul, pregnina, aldosteronul, oxitocina, nifedipina.

O particularitate a căii sublinguale o reprezintă secreția salivară permanentă, care limitează timpul de contact dintre medicament și mucoasă, iar pe de altă parte, face ca o parte din substanța activă să fie înghițită cu saliva, urmând a fi absorbită gastric și/sau intestinal.

Pentru administrarea sublinguală sunt caracteristice următoarele avantaje

- absorbția rapidă și latența scurtă, datorită cărui fapt este considerată o cale de urgență de administrare a medicamentelor
- evită degradarea medicamentelor sub influența sucurilor digestive (de exemplu, izoprenalina);
- ocolește bariera hepatică evitând consecințele primului pasaj hepatic

Administrarea pe cale bucală. În acest caz medicamentele sunt plasate între gingie și buze sau gingie și peretele interior al obrazului. Calea bucală poate fi utilă pentru acțiune generală sau locală. Pentru acțiunea generală se întrebunțează comprimate bucale, pelicule, pastile cu dizolvare lentă până la 4 ore, iar în scopul acțiunii locale – comprimate cu dizolvare până la 1 oră.

Căile parenterale de administrare

Administrarea prin injectare a medicamentelor poate avea următoarele motivații.

- medicamentul nu se absoarbe suficient prin alte căi;
- medicamentul este inactivat la nivelul tractului gastrointestinal sau constituie substratul efectului de prima trecere hepatică (în unele cazuri există alternativa administrării sublinguale, rectale sau intranasale);
- necesitatea obținerii unui răspuns rapid;
- imposibilitatea administrării medicamentului pe cale orală;
- asigurarea adaptării la regimul de tratament (pacienți necooperanți, psiho-pați etc.).

Administrarea prin injectare permite obținerea unor efecte sistemice (calea intravenoasă, intraarterială, intramusculară, subcutanată, intraperitoneală etc.) sau locale (infuziile, calea intratecală, intraarticulară).

Căile parenterale (artificiale, prin injectare) pot fi divizate în trei grupe:

intravasculare: intravenoasă (i.v.), intraarterială (i.a.), intracardiacă,

extravasculare: intramusculară (i.m.), subcutanată (s.c.), intraosoasă,

- **intraseroase:** intraperitoneală, intrapleură, intrapericardiacă, intraarticulară, subarahnoidiană.

Formele farmaceutice injectabile trebuie să fie sterile și apirogene, izotone sau slab hipertone, iar pH-ul să fie 7,4.

Avantajele căilor parenterale de administrare a medicamentelor:

1. Manifestarea rapidă a efectului farmacologic.
2. Respectarea strictă a dozării.
3. Posibilitatea administrării medicamentelor degradate la administrarea pe cale orală.
4. Accesibilitatea în cazul bolnavilor inconștienți.

Dezavantajele căilor injectabile de administrare a medicamentelor:

1. Obligatorietatea respectării unor standarde: sterilitate, apirogenitate;
2. Necesitatea unui personal medical calificat și a instrumentarului (aparaturii speciale);
3. Pericolul introducerii infecției.
4. Dureri la locul injectării

Calea intravenoasă. Prin injectare în venele periferice, substanța medicamentoasă este introdusă direct în sângele venos, ceea ce asigură efect rapid, fiind cale de elecție în urgențe

Administrarea intravenoasă este indicată în următoarele cazuri:

- a) necesitatea instalării unui răspuns rapid: criză astmatică, criză epileptică, hiper- sau hipotensiune arterială, antrun care periclitează viața, convulsile induse de anestezicele locale;
- b) introducerea substituenților de sânge în hemoragii acute, antidoturilor în intoxicații, cardiotonicelor în edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută etc.;
- c) administrarea unor volume mari de soluții, până la 500 ml (în perfuzii, timp de ore).

Este frecvent folosită pentru a produce anestezia rapidă, în vederea unor intervenții chirurgicale la nivelul cavității bucale.

Injectarea intravenoasă se va face în minim 1 minut, timp în care are loc un circuit complet al sângelui. Administrarea rapidă a soluțiilor poate determina precipitarea substanței medicamentoase, tromboflebită, efecte brutale la nivelul chemo- și baroreceptorilor din gîmterusul și sinusul carotidian și reflexe vegetative periculoase.

Pe cale intravenoasă se pot administra exclusiv medicamente hidrosolubile. Se pot injecta preparate iritante pentru țesuturi, soluții iritante ca urmare a pH-ului, ce se abate de la valoarea 7,4 caracteristică pentru sânge și lichidul interstițial, sau și a unei presiuni osmotice mai mari de 0,9%. Se interzice administrarea substanțelor, care produc hemoliză sau precipită proteinele plasmatice.

Calea intramusculară de administrare a medicamentelor. Administrarea medicamentelor pe cale intramusculară, frecvent folosită, asigură o dozare bine controlată, absorbția însă se caracterizează printr-o largă variabilitate. Viteza absorbției medicamentelor din mușchi în sânge depinde de mărimea moleculei substanței medicamentoase, solubilitatea acesteia, fluxul sanguin local. Masajul, local, căldura, substanțele vasodilatatoare asociate grăbesc absorbția. Soluțiile uicioase sau suspensiile microcristaline în apă, în cazul preparatelor retard, injectate intramuscular, formează depozite locale, din care substanța activă se eliberează lent, trecând treptat în sânge. Se asigură astfel un efect prelungit (de exemplu benzatin benzilpenicilina). Volumul injectat intramuscular nu trebuie să depășească 5 ml. Această cale este indicată pentru obținerea efectelor generale și administrarea preparatelor farmaceutice cu efect retard (de exemplu benzatinbenzilpenicilina).

Absorbția la injectarea intramusculară este mai rapidă și mai puțin dureroasă comparativ cu cea subcutanată. Intramuscular se permite administrarea substanțelor lipo- și hidrosolubile și se interzice administrarea celor iritante pentru țesuturi.

Pentru injectarea intramusculară sunt admise următoarele forme farmaceutice: soluții și suspensii apoase, uicioase sau dizolvate în alți solvenți miscibili sau nemiscibili cu mediul interstițial. Soluțiile trebuie să fie izotone sau ușor hipertone și cu pH-ul ~ 7,4.

Administrarea intramusculară a medicamentelor poate genera următoarele complicații: indurație locală, durere persistentă, eritem, abcese.

Calea subcutanată de administrare a medicamentelor realizează plasarea medicamentelor la nivelul dermului, manevră de obicei dureroasă. Absorbția se realizează lent, datorită vascularizației reduse, iar volumul injectat trebuie să fie redus. Asocierea hialuronidazei poate crește cu până la 40% viteza absorbției, în timp ce substanțele vasoconstrictoare produc reducerea acesteia, injectarea subcutanată determină efecte generale.

Subcutanat se injectează forme farmaceutice specifice:

- soluții apoase izotone cu pH=7,4 în volum de 0,5-2 ml. Se pot administra și volume mari (100-1000 ml) sub formă de perfuzii, timp de 1 oră;
- suspensii foarte fine de substanțe greu solubile ce se dizolvă lent (protamin-Zn-insulină);
- implantate subcutanate de formă plată sau sferică; implantul plat are o absorbție mai rapidă decât cel sferic;
- micropompe osmotice reîncărcabile (micropompe cu insulină).

Calea subcutanată poate fi folosită și pentru nutriția parenterală și prevenirea deshidratării organismului. Este contraindicată administrarea subcutanată a substanțelor iritante pentru țesuturi.

Caracterizarea comparativă a căilor intravenoasă, intramusculară și subcutanată de administrare a medicamentelor este prezentată în tabelul 3

Tabelul 3

Caracterizarea unor căi parenterale de administrare a medicamentelor

<i>Indicii</i>	<i>Calea de administrare a medicamentelor</i>		
	<i>Subcutanat</i>	<i>Intramuscular</i>	<i>Intravenos</i>
Latența efectului	Pentru majoritatea medicamentelor hidrosolubile 10-15 min		Maximal scurtă Instantaneu
Durata acțiunii	Mai mică comparativ cu calea orală		Mai mică în raport cu căile subcutanată și intramusculară
Intensitatea acțiunii	În mediu de 2-3 ori mai mare decât pe calea orală în aceeași doză		În mediu de 5-10 ori mai mare comparativ cu administrarea orală
Sterilitatea preparatului	Strict obligatorie		Strict obligatorie
Solvenți	Apă, ulei neutral		Exclusiv apă; în cazuri excepționale ultramulsii oficinale
Solubilitatea medicamentului	Obligatorie	Parțială. Pot fi injectate suspensii apoase, uleioase	Strict obligatorie
Lipsa de proprietăți iritante	Obligatorie (e posibilă necroza țesuturilor)	Obligatorie	E de dorit, uneori se administrează substanțe sau soluții iritante. După injectarea lor se „spală” vena cu ser fiziologic cald
Izotonicitatea soluției (izosmoticitatea)	Obligatorie. soluțiile marcat izotone sau hipertone provoacă necroză țesuturilor		Nu este obligatorie în administrarea volumelor mici de soluții (până la 20-40 ml)

Calea intraarterială de administrare a medicamentelor permite obținerea unei concentrații mai mari de medicament în regiunea irigată de artera dată, la nivelul organului vizat, comparativ cu administrarea intravenoasă. Este o cale rar folosită în tulburări circulatorii periferice grave, injectarea de substanțe radioopace în scop radiodagnostic, administrarea regională de substanțe citotoxice.

Totuși, principalul domeniu de aplicare a acestui mod, este administrarea medicamentelor anticanceroase. Pe această cale se asigură, pe de o parte, mărirea concentrației de antineoplazic în zona tumorală, iar pe de altă parte, diminuarea concentrației acestuia în circulația sistemică, cu reducerea respectivă a efectelor adverse și creșterea indicelui terapeutic.

Prezintă riscuri mari: spasmul arterial reflex cu ischemie locală acută consecutivă, tromboza, hematomul.

Calea intraosoasă de administrare a medicamentelor. După viteza distribuției

ei substanțelor în organism, această cale se apropie de cea intravenoasă. Este inadmisibilă administrarea suspensiilor, soluțiilor uleioase, bulbelor de aer. Această cale se utilizează uneori în traumatologie, pentru analgezia regională a extremității (introducerea anestezicului local în epifiza osului și aplicarea garoului mai sus de locul administrării). La această modalitate se recurge destul de rar, mai frecvent forțat la ingerarea medicamentelor numai pentru acțiuni generale, substituenților plasmatici și chiar a sângelui în combustii (arsuri) vaste, inclusiv la copii (administrarea în osul calcaneu). Puncția osului este foarte dureroasă și necesită anestezie locală pe mersul acului.

Căile intraseroase de administrare a medicamentelor. Seroasele sunt membrane ce căptușesc cavitățile închise ale organismului (peritoneală, pleurală, pericardică, articulară). Ele sunt formate din două foițe între care există un spațiu capilar ce conține plasmă transudată.

Căile intraseroase prevăd introducerea medicamentelor intraperitoneal (în peritoneu), intrapleural (în pleură), intrapericardiac (în pericard) și intraarticular (în capsula articulației).

Substanțele medicamentoase administrate intraperitoneal se absorb în volum deplin. Spre deosebire de cele injectate în cavitățile pleurală, pericardică și la nivelul articulațiilor, căile seroase sunt destinate, de regulă, tratamentului local.

Această cale de administrare a medicamentelor este rar utilizată, din cauza durerilor provocate de injecție, riscului mare de introducere a infecției și de formare a aderențelor.

Calea intrarahidiană (intratecală) de administrare a medicamentelor. Substanțele medicamentoase se injectează în lichidul cefalorahidian, introducând acul printr-o vertebrelă lombară $L_2 - L_3$. Intratecal se administrează anestezice locale, în vederea obținerii anesteziei spinale; substanțe de contrast pentru diagnostic, citotoxice în caz de leucemie, cu implicarea sistemului nervos central, morfina - în dureri acute și cronice.

Căile externe de administrare (locale) a medicamentelor

Substanțele medicamentoase pot fi aplicate pe mucoasele conjunctivală, nazală, auriculară, faringiană, respiratorie superioară și inferioară, rectală, uretrală, vaginală, precum și cutanată. Particularitățile absorbției de pe mucoasele bucale și rectale au fost descrise mai sus (vezi *Căile enterale de administrare a medicamentelor*).

Calea nazală de administrare a medicamentelor permite obținerea unor efecte locale, iar în anumite situații poate fi abordată și în ideea obținerii unor efecte sistemice, deoarece mucoasa nazală este mai permeabilă și bogat vascularizată decât cea intestinală. În scopul manifestării efectului topic, calea nazală este utilă în rinite, inflamații, infecții locale, aplicându-se decongestive: camforul, uleiuri volatile, mentol ș.a.

Pentru obținerea acțiunii generale, se pot folosi intranazal gel de propranolol, concentrația plasmatică a preparatului în acest caz este aproape identică cu cea obținută la administrarea intravenoasă și superioară celei rezultate după administrarea orală, pulbere de hipofiză posteroară (adurecrin - hormon antidiuretic) în caz de

diabet insipid, nitroglicerina în vederea reducerii creșterii valorilor presiunii sanguine cu insuficiență ventriculară stângă sau ischemie miocardică acută, la efectuarea laringoscopiei și intubației traheale.

Administrării nazale se pretează următoarele forme farmaceutice

- Soluții apoase (izo- și hipertonică) și uleioase, administrate sub formă de instilații, badionaj, spălături, spray-uri și inhalatii (în cazul substanțelor volatile).
- Pulberi, administrate prin prizare.

Calea inhalatorie (respiratorie) de administrare a medicamentelor.

Absorbția medicamentelor la nivelul pulmonar prezintă o eficiență remarcabilă, datorită suprafeței mari de interacțiune, permeabilității crescute a epitelului alveolar și irigației sanguine intense. În astfel de condiții se realizează un schimb bisensual rapid între aerul alveolar și sânge.

Administrarea pe cale inhalatorie a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale și, mai rar, a celor sistemice.

Pentru acțiune generală se pot inhala:

- anestezice generale gazoase sau volatile (protoxid de azot, halotan, ciclopropan, metoxifluran etc.);
- vaccinuri.

Pentru acțiune locală se pot inhala:

- bronhodilatatoare (salbutamol, aminofilină), administrate în astm bronșic;
- expectorante din grupa mucoliticilor (acetilcisteină, bromhexină, ambroxol etc.);
- antiseptice și antibiotice administrate în bronșite, inflamații, infecții locale.

Pentru administrare pe cale inhalatorie sunt adecvate următoarele forme farmaceutice:

- gaze și lichide volatile administrate cu ajutorul unei aparaturi speciale;
- soluții apoase sau pulberi inhalate sub formă de aerosoli, administrate cu aparate speciale (nebulizatoare sau inhalatoare). Se disting două tipuri de inhalatoare:

a) dozatoare presurizate, în care se menține o anumită presiune în elementele ermetic închise ale unui sistem);

b) dozatoare cu pulbere uscată.

Aerosolii asigură o dispersie fină de particule lichide sau solide în aer sau în alt gaz inert. Penetrarea particulelor aerosolului în tractul respirator depinde de mărimea particulelor acestuia. Astfel, particulele cu un diametru mai mare de 10 mii microni sunt reținute în tractul respirator superior, cele cu un diametru 2-10 mii microni ajung la nivelul bronhiilor mici și bronhiolelor, iar cele cu un diametru sub 2 mii microni pătrund în alveole.

Inhalator se administrează aerosoli de diverse tipuri: *lichide, gazoase solide* (pulberi). Circa 80% din cantitatea de aerosol ajunge în urma deglutiției în stomac, fiind absorbită la acest nivel, fapt ce poate determina apariția efectelor sistemice.

Calea conjunctivală de administrare a medicamentelor urmărește obținerea unor efecte locale în mioză, midriază, reducerea presiunii intraoculare, efect decongestionant, antiinflamator, antimicrobian.

Forme farmaceutice specifice căii conjunctivale de administrare

1. Soluții apoase, soluții și suspensii uleioase. Soluțiile oftalmice trebuie să îndeplinească un șir de exigențe:

- sunt preferabile soluțiile izotone;
- soluțiile hipertone sunt acceptabile, fiind relativ bine tolerate, deși, nu modifică favorabil permeabilitatea corneană;
- soluțiile hipotone favorizează permeabilitatea, dar nu sunt bine tolerate, provocând ulcerări corneene;
- pH-ul preferabil este 7,4 - 8,0. Nu sunt intente soluțiile cu $pH = 7,4 - 9,6$.

Un neajuns al instilațiilor conjunctivale este pierderea unei cantități de medicament prin drenaj. Pierderea este proporțională cu volumul de lichid instilat.

2. Unguente oftalmice cu temperatura de topire în jur de 33°C. Ele prelungesc timpul de contact al mucoasei cu medicamentul până la 24 ore.

3. Formele farmaceutice moderne. Este vorba de sistemele terapeutice oftalmice (STO) cu eliberare programată prelungită. De exemplu, sistemul adeziv „Ocuser” cu pilocarpină este un rezervor între două membrane ce controlează difuzia substanțelor active timp de mai multe zile.

4. Implantate terapeutice solubile (ITS). Drept exemplu poate servi lacrisertul care conține lacrimi artificiale și este utilizat în deficitul lacrimal din boala ochiului sec.

5. Lentile simple hidrofile.

De menționat, că administrarea locală a medicamentelor permite obținerea unor concentrații intraoculare superioare celor rezultate din administrarea generală. Un studiu experimental cu cloramfenicol a arătat, că administrarea acestuia sub formă de unguent 1% determină o concentrație a acestuia în umoarea apoasă de 20 mg/ml, în timp ce doza intravenoasă de 100 mg/kg realizează o concentrație numai de 2 mg/ml. Pe lângă efectele locale, în anumite circumstanțe, pot apărea și efecte sistemice, ca urmare a drenării medicamentelor prin canalul lacrimonazal, în cavitatea nazală și ulterior, în tubul digestiv. Astfel, au fost semnalate cazuri de anemie aplastică la pacienți tratați cu cloramfenicol în soluție sau unguent oftalmic. Administrarea oculară a fenilefrinei poate determina creșteri însemnate ale tensiunii arteriale.

Calea auriculară este folosită pentru acțiune locală, în diferite afecțiuni ale conductului auditiv.

Forme farmaceutice: soluții apoase izotonice, soluții apoase vâscoase, soluții glicerinate sau în alcool diluat, mai rar propilenglicol (ototoxic), unguente, pulberi, otoconuri.

Calea cutanată de administrare a medicamentelor. Tegumentul este alcătuit din trei straturi distincte: epidermul, dermul și țesutul adipos subcutanat.

Epidermul este o structură nevascularizată, polistratificată. Componenta superioară a acestuia, stratul cornos, alcătuit din celule cheratinizante și impregnate cu sebum, constituie principalul obstacol în calea pătrunderii structurilor chimice hidrofile. **Dermul** este o zonă intens vascularizată, de aceea la nivelul lui substanțele au șansa de a pătrunde în circulația sistemică.

Caracteristicile generale ale unei bariere lipidice face ca tegumentele să se

opună pasajului moleculelor ionizate. Pierderea integrității tegumentare, cu deranjarea stratului epidermic (psoriazis, micoze), dispariția lui (arsuri, leziuni, ulcerări sau inflamații) determină amplificarea ratei absorbției moleculelor, inclusiv a celor ionizate. Substanțele neutre și cu liposolubilitate marcată au șansa de a penetra tegumentele și de a genera efecte sistemice, terapeutice sau toxice.

Pielea, fiind o barieră biologică lipidică, este permeabilă pentru gaze, substanțe volatile (solvenți organici, salicilatul de metil), substanțe organice liposolubile cu greutate moleculară mică (compuși organofosforici etc.).

Calca cutanată este utilizată pentru acțiune:

1. **Locală**, în afecțiuni dermatologice (medicamente antipruriginoase, antiinflamatoare antimicrobiene, antifungice, antivirale, keratoplastice și keratolitice).

2. **Reflexă**, cu efecte generale benefice (salicilatul de metil, sinapismele etc.).

3. **Asupra unor structuri subcutanate**

4. **Generală (asupra unor structuri aflate la distanță)**, în formele moderne TTS (dispozitive terapeutice transdermale), cu eliberare programată și prelungită a substanței active.

Pentru aplicare topică cutanată sunt recomandate următoarele forme farmaceutice: *soluții apoase și ulemase, emulsii, unguente, paste, creme, geluri, eniplastre, cataplasme, pomade*.

Forme farmaceutice moderne sunt dispozitivele terapeutice transdermice (TTS), care prezintă un rezervor foarte mic, cu substanță activă adezivă, care poate fi aplicat pe piele la nivelul brațului, precordial, după ureche etc. Substanța activă este cedată dozat printr-o membrană semipermeabilă. TTS conțin substanțe active cu coeficient de partaj lipide-apă favorabil. De exemplu: TTS cu nitroglicerina (antianginos), clonidina (antihipertensiv), scopolamina (antiemetice).

Modul de administrare: badijonări, comprese, aplicații, frecții, băi. O formă specială de administrare este galvanioionoterapia sau ionoforeza, în care absorbția este favorizată de curentul electric, soluția cu ionul activ fiind plasată la electrodul cu același semn.

Administrarea rectală a medicamentelor poate avea drept scop obținerea unor efecte locale sau sistemice. Presupune administrarea medicamentelor, sub formă de supozitoare sau clismă în rect. Pentru acțiune generală se folosește la copii, la bolnavii inconștienți sau cu vărsături, cu leziuni oro-faringeo-esofagiene, la bolnavii cu intoleranță gastrică, ca și în cazul medicamentelor degradabile de către secrețiile digestive sau ficat, sau medicamentelor iritante (analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, anti-vomitive), cât și pentru efecte locale (antihemoroidale, antiseptice, purgative).

Fluxul sanguin rectal este drenat prin vena hemoroidală inferioară și medie în vena cavă inferioară și nu în sistemul portal. Astfel se face, că medicamentele administrate pe această cale ocolesc bariera hepatică.

Avantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- ocolirea primului pasaj hepatic și a celui intestinal,
- posibilitatea utilizării la copii, bolnavi cu vărsături, inconștienți

Dezavantajele căii rectale de administrare a medicamentelor:

- absorbția incompletă și inegală;

• apariția eventuală a reflexului de respingere a medicamentelor, ceea ce micșorează perioada de retenție a acestuia în rect, adică a timpului de contact. De aceea, este necesar ca substanța activă și substanțele auxiliare ale medicamentului să nu fie iritante, pentru a asigura o bună toleranță locală.

Calea vaginală de administrare a medicamentelor. Un mare număr de produse farmaceutice sub formă de comprimate, unguente, soluții, ovule etc. se administrează pe cale intravaginală, în intenția virtuală de a se obține diverse efecte locale: antibacteriene, antifungice, antipruriginoase, redresări ale modificărilor morfologice de la nivelul mucoasei vaginale, prevenirea sarcinii.

Posibilitatea absorbției sistemice a medicamentelor de la nivelul mucoasei vaginale este acceptată. Deocamdată dispunem de puține informații cu privire la posibilitatea administrării medicamentelor pe cale vaginală în scopul obținerii unor efecte sistemice.

În practica stomatologică importantă este calea externă de administrare a medicamentelor: badijonările, gargarizările (clătirile), băuțele, aplicațiile pe mucoasa bucală, gingii și țesuturile dentare. Formele medicamentoase utilizate în practica stomatologică: fibre și geluri de uz parodontal, suporturi polimerice rezorbabile (chips-uri), colutorii, paste de dinți, ape de gură, trochișci. În aceste cazuri, substanța medicamentoasă trebuie să manifeste acțiunea numai local, la locul administrării și să nu se absoarbă. Utilizarea căii orale: administrarea comprimatei, drajeurilor, mixturilor etc., de asemenea, căilor injectabile se practică în stomatologie pentru atingerea efectului resorbtiv, care apare după absorbție. Aceasta este necesară în caz de flegmoane, osteomielite, stomatite etc. (se administrează antibiotice, vitamine și alte preparate). În practica stomatologică uneori se utilizează calea injectabilă în plinul țesutului mucoasei ale cavității bucale, pentru atingerea mai rapidă și sigură a efectului decât la administrarea externă (de exemplu, în stomatite, gingivite, în plică se injectează preparate enzimactice, vitamine ș.a.).

1.4. Biodisponibilitatea medicamentelor

Căile de administrare, particularitățile fizico-chimice ale medicamentelor, caracteristicile formei farmaceutice, precum și starea funcțional-biochimică a organismului determină valoarea biodisponibilității preparatelor farmacologice.

Biodisponibilitatea este parametrul farmacocinetic exprimat prin cantitatea de substanță activă și nemodificată, eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică și viteza acestui proces. Din punct de vedere al metodologiei de determinare, se disting două tipuri de biodisponibilitate: absolută și relativă. În cazul administrării intravenoase, biodisponibilitatea este de 100%, deci, este absolută. În alte căi de administrare, biodisponibilitatea medicamentelor se situează sub 100%, deci, este relativă. Relativitatea biodisponibilității este determinată de particularitățile absorbției parțiale și a eventualității pasajului hepatic a unei fracțiuni din doza administrată. Metoda de determinare a biodisponibilității relative este expusă în compartimentul 1.9 „Parametrii farmacocinetici”.

1.5. Transportul și distribuția medicamentelor

Transportul medicamentelor de la nivelul căii de administrare și distribuția diverselor structuri morfofuncționale se realizează prin intermediul fluxului sanguin. Odată absorbite, medicamentele se diluează în volumul sanguin total.

Transportarea substanțelor medicamentoase în plasmă se realizează sub diferite forme:

- a) legată de proteinele plasmatiche;
- b) liberă, dizolvată în plasmă;
- c) prin intermediul elementelor figurate

a) **Transportarea medicamentelor sub formă legată de proteinele plasmatiche.**

Un număr mare de medicamente se leagă nespecific și reversibil cu albuminele din plasma sanguină. Acestea leagă atât medicamente acide (acid salicilic, fenibutazonă, fenitoină, acid valproic ș.a.), cât și medicamente bazice (lidocaină, benzodiazepine, indometacină, chinidină etc.). La transportul unor substanțe medicamentoase participă într-o măsură mai limitată β -globulinele și α -glicoproteinele. Limitele leagă în special medicamentele bazice: lidocaină, propranolol, tubocurarină, chinidină etc.

Gradul de legare a medicamentelor de proteinele plasmatiche oscilează în limite mari chiar și în cadrul aceleiași grupe de preparate farmacologice. De exemplu, legarea digitoxinei de proteinele plasmatiche este de circa 95%, iar a strofantinei - numai 5%. Capacitatea de conjugare a medicamentelor cu proteinele plasmatiche poartă repercusiuni practice și anume:

1. Moleculele de medicament legate de proteinele plasmatiche nu pot difuza în țesuturi și nu participă în efectele farmacologice și toxice - ele reprezintă un fel de rezervă a preparatului, completând în plasmă fracția liberă a preparatului pe măsura epuizării ei, asigurând prelungirea efectului medicamentos. Mai mult ca atât, prin legarea de proteine, îndeosebi de globuline, medicamentele pot căpăta și proprietăți antigenice, provocând apariția anticorpilor specifici, care la o administrare repetată a medicamentelor pot genera o reacție alergică. Substanțele medicamentoase legate în procent mare sunt supuse proceselor de biotransformare și eliminare lentă, durata de acțiune fiind prelungită. De exemplu, digitoxina (forma legată = 95%) se elimină în totalitate în 1-3 săptămâni, iar strofantina (forma legată = 5%) în 1-3 zile.

2. Diferite preparate din șirul acizilor sau bazelor sunt capabile să concureze pentru zonele comune de legare - să se înlăture reciproc din aceste zone, sporind concentrația fracției plasmatiche și tisulare libere farmacologic active.

3. Legarea medicamentelor de proteinele plasmatiche, mai ales, dacă ea poartă un caracter destul de tranc, reține esențial valoarea detoxifierii și eliminării preparatului.

4. Capacitatea de legare a sângelui se reduce esențial în carență proteică, maladiile hepatice - combustii vaste, la substituirea hemoragiei cu soluții neproteice etc. (vezi tabelul 4).

5. Legarea moleculelor ionizate depinde de pH-ul plasmatic, pentru medicamentele cu caracter acid (ex. barbituricele), ea considerabil scade în acidoză.

Stările patologice care influențează concentrația albuminelor plasmatice

Stări patologice care produc:	
<i>hipoalbuminemie</i>	<i>hiperalbuminemie</i>
Arsuri Boli hepatice Boli inflamatorii Fracturi Infecții acute Infarct de miocard Intervenții chirurgicale Malnutriție Neoplasmă Sindrom nefrotic și renal	Afecțiuni ginecologice Mialgii Schizofrenie Tumori benigne

b) Transportarea medicamentelor sub forma liberă dizolvată în plasmă.

Substanțele rămase libere în plasmă, difundază din patul sanguin în țesuturi în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de particularitățile țesuturilor. Distribuția medicamentelor în organism este dirijată de afinitatea lor pentru diverși constituenți celulari și de factorii, care influențează pasajul prin membranele biologice. Pentru a ajunge la punctul țintă de acțiune, medicamentele trebuie să traverseze două bariere:

- în compartimentul interstițial, prin membrana capilară.
- în compartimentul intracelular, prin membrana celulară.

Distribuția medicamentelor în țesuturi și organe poate fi uniformă și neuniformă. Distribuția uniformă reprezintă difuziunea proporțională a medicamentelor în toate țesuturile. Astfel penetrează alcoolul, narcoticele. Distribuția neuniformă (selectivă) se caracterizează prin acumularea unor produse farmaceutice în anumite țesuturi într-o concentrație mai mare decât cea sanguină, în funcție de afinitatea lor față de aceste țesuturi. De exemplu, poate servi acumularea iodului în tiroidă, fierului în țesutul reticulohistocitar, calciului și fosforului în oase, glicozidelor cardiace în cord, aciclinei și vitaminei B₁₂ în ficat.

Pentru unele substanțe biologice importante există proteine transportoare sanguine speciale, care înfăptuiesc transferul orientat în organele-consumatoare. De exemplu, siderofilina, care asigură cu fier măduva osoasă.

c) Transportarea medicamentelor prin intermediul elementelor figurate.

Transportul preparatelor farmaceutice pe această cale este limitată, în acest proces fiind implicate eritrocitele. Pasajul substanțelor medicamentoase prin membrana eritocitară depinde de gradul de liposolubilitate al acestora. În acest caz este posibilă formarea metemoglobinei (nitrați, sulfamidele ș.a.) sau hemoliza, mai ales, la bolnavi cu insuficiență de G-6-PD.

1.6. Interacțiunea medicamentelor cu nutrimentele și procesele digestive

Problema interacțiunii medicamentelor cu alimentele rămâne în permanentă actualitate, întrucât administrarea substanțelor medicamentoase fără a ține cont de

timpul mesei (pe nemăncate sau după masă) poate genera diverse reacții adverse, diminuând sau înlăturând efectul curativ.

Stomatologii și medicii practicieni trebuie să cunoască, pe de o parte, modificările suportate de preparatele medicamentoase administrate oral la interacțiunea cu alimentele propriu-zise, cu sucurile și procesele digestive, iar, pe de altă parte, rolul componentelor alimentelor în asigurarea absorbției preparatelor farmacologice în sânge.

Interferența medicamentelor la administrarea lor orală cu diverse ingrediente ale alimentelor poate exercita influență marcată asupra manifestării efectului farmacologic; de asemenea, poate fi cauza apariției complicațiilor farmacoterapiei. În sfârșit, utilizarea îndelungată a medicamentelor (de exemplu persoanele în vârstă, în cazul afecțiunilor cronice) poate determina dereglarea digestiei, apetitului și asimilării alimentelor.

Sunt posibile următoarele variante ale interferenței medicamentelor cu nutriențele.

- Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice.
- Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutriențelor din tubul digestiv.
- Influența alimentelor și compușilor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor.

Influența alimentelor asupra absorbției și biodisponibilității preparatelor farmacologice. Modificarea absorbției substanțelor medicamentoase sub influența alimentelor poate fi condiționată de variațiile secreției gastrice și pH-ului, conținutului gastric, precum și de durata aflării alimentelor în stomac. Mediul acid al stomacului și cel alcalin al intestinului exercită influență asupra stabilității preparatelor și vitezei tranzitului intestinal. Deoarece ponderea absorbției gastrice a medicamentelor este redusă, accelerarea evacuării stomacului va amplifica rata absorbției intestinale a medicamentelor. Deprimarea evacuării gastrice poate fi determinată de dieta bogată în lipide și acizi grași, concentrațiile mari de electroliți și viscozitatea crescută a alimentelor ingerate.

Absorbția medicamentelor este influențată și de conținutul calitativ al hranei. Astfel, la utilizarea concomitentă a lactatelor, care de regulă sunt bogate în calciu, și a preparatelor din șirul tetraciclinelor, absorbția ultimelor se reduce considerabil, ca urmare a formării complexului cazeinatului de potasiu cu antibioticul. Tetraciclinele se conving și cu fierul din componența alimentelor.

Absorbția multor substanțe medicamentoase din tractul digestiv este influențată de următoarele ingrediente ale alimentelor: zahărul, aminoacizii, acizii grași, steroizii, fitosterolii, ionii metalelor etc. Prezența acestor substanțe în hrana consumată scade viteza absorbției barbituricelor, izoniazidului, penicilinelor, rifampicinei, salicilaților, glicozidelor cardiace etc. și sporește absorbția amitriptilinei, propranololului, grizeofulvinei, fenitoinei, carbamazepinei, etilbiscumacetatului, acenocumarolului. Pentru a exclude interacțiunea medicamentelor cu hrana, în lipsa unor indicații speciale, este recomandată administrarea medicamentelor „pe nemăncate

(pe stomacul gol)", adică între mese. Excepție fac substanțele medicamentoase care irită mucoasele. Acestea se vor administra după mese sau asociate cu lapte.

Acțiunea substanțelor medicamentoase asupra absorbției nutrimențelor în tubul digestiv. La administrarea unor medicamente se inhibă din diverse motive absorbția nutrimențelor. Enumărăm principalele dintre ele:

- ☐ inhibiția enzimelor digestive din lumenul tubului digestiv și din mucoasa gastrică și intestinală,
- ☐ lezarea directă a mucoasei intestinului subțire,
- ☐ legarea și precipitarea de către medicamente a componentelor alimentelor
- ☐ modificarea proprietăților fizico-chimice ale nutrimențelor

Influență marcată asupra absorbției nutrimențelor exercită următoarele grupe farmacologice:

Cel mai frecvent este dereglată absorbția vitaminelor. În acest aspect pe primul plan se plasează chimioterapicele. Spre exemplu antibioticele, anticoagulantele, barbituricele, anticonvulsivantele, contraceptivele perorale, antidiabeticele orale, nicotina, acidul acetilsalicilic și a., inhibă absorbția vitaminelor hidrosolubile și liposolubile.

Antiacidele (hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, carbonații de magneziu și calciu) dereglează absorbția aminoacizilor, glucozei, vitaminelor grupelor A și B, unor substanțe minerale, fosfaților alimentari. Astfel, la administrarea îndelungată a hidroxidului de aluminiu, almagelului se dezvoltă hipofosfatemia, se dereglează structura țesutului osos, se inhibă hematopoieza. Adsorbantele (cărbunele activat, amidonul, caolina) dereglează absorbția proteinelor, glucidelor, vitaminelor, alcaloizilor, substanțelor minerale.

Purgativele micșorează absorbția tuturor nutrimențelor și vitaminelor, accelerând tranzitul intestinal. Utilizarea îndelungată a purgativelor poate provoca hipokaliemie, hipocalciemie, hipoproteinemie și alcaloză. Acțiune inhibantă mai putem că manifestă purgativele salin (sulfatul de sodiu și sulfatul de magneziu). Ele cresc presiunea osmotică în lumenul intestinului reținând astfel absorbția apei, cât și eliminarea ei din țesuturi în tubul digestiv.

Colinomiticele și anticolinesterazicele (aceclidina, neostigmina, ambenoniul) și beta-adrenoblocantele (propranololul, atenololul, talinololul) stimulează secreția glandelor mucoasei tubului digestiv și măresc activitatea motorie a intestinului, ceea ce contribuie la micșorarea absorbției nutrimențelor și grăbirea evacuării lor din organism. Colinoblocantele (atropina, platifilina, pahicarpina, pempidina) și beta-adrenomimeticele (salbutamolul, fenoterolul), dimpotrivă, inhibă peristaltismul intestinal, măbind astfel durata de contact a bolului alimentar cu mucoasa, contribuind la mărirea absorbției nutrimențelor.

Tranchilizantele (diazepamul, tofizopamul) dereglează absorbția acidului folic, vitaminei B₁₂, acidului glutamic, sărurilor de magneziu, de calciu și de cupru.

Influența alimentelor și componentelor lor farmacologic activi asupra metabolismului și efectelor farmacologice ale medicamentelor. Unele alimente conțin substanțe farmacologic active, care pot influența farmacodinamia medicamentelor utilizate concomitenți. De exemplu, brânzetunie, ficatul de pasăre, scrumbia mării, naia și afumată, drojdiile, berea, vinurile (risling, heres) conțin tiramină, care mani-

festă efect vasoconstrictor și este predecesorul aminelor biogene active (serotonina). Administrarea inhibitorilor monoaminooxidazei (nialamid, iprazid) după consumarea unor din produsele enumerate duce la potențarea efectului vasoconstrictor și hipertensiv până la instalarea puseului hipertensiv

Unele legume (varza, salata, ridichea) conțin progvatrină, substanță biologic activă, cu acțiune antitiroidiană. Utilizarea asociată a acestor legume cu preparatele care atenuează funcția glandei tiroide (tiamazolul, duodotirozina) sporesc efectul terapeutic al acestora. Castraveții, dovleceii, pătrunjelul conțin în cantități mari ascorbatoxidază, care catalizează reacția de oxidare a acidului ascorbic (vitamina C). Peștele conține tiaminază care provoacă scindarea hidrolitică a tiaminei (vitamina B₆). Produsele alimentare, ce conțin sulf (ouă), contribuie la formarea methemoglobinei, micșorând capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul. Folosirea abuzivă a produselor din carne modifică pH-ul urinei accelerând eliminarea din organism a medicamentelor (cu caracter slab acid sau bazic) și reducând astfel efectul lor farmacologic.

Substanțele biologic active din alimente sunt capabile să modifice și procesele biotransformării medicamentelor la nivelul ficatului atât pe calea inducției, cât și a supresiei activității enzimelor de metabolizare a substanțelor medicamentoase.

1.7. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea reprezintă etapa farmacocinetică de detoxifiere specifică a organismului, prin care se subînțelege un complex de transformări fizico-chimice și biochimice ale medicamentelor, în urma cărora compușii liposolubili sunt convertiți în metaboliți mai polari sau ionizabili, hidrosolubili, ce se elimină ușor prin urină și nu sunt reabsorbiți.

Drept rezultat al metabolizării se modifică și farmacodinamia medicamentelor. Cel mai frecvent are loc inactivarea medicamentelor (detoxifierea). În unele cazuri, dimpotrivă, metabolizarea rezultă compuși activi

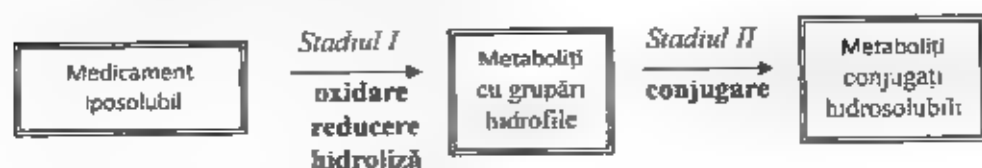


Fig. 3. Biotransformarea medicamentelor

Biotransformarea medicamentelor are loc în două etape

- **etapa I-*ea*** cuprinde reacții de oxidare, reducere și hidroliză. Pe parcursul acestei etape, medicamentele sunt supuse unor transformări chimice, rezultând metaboliți cu grupări funcționale polare de tip hidroxil, carboxil, amină.

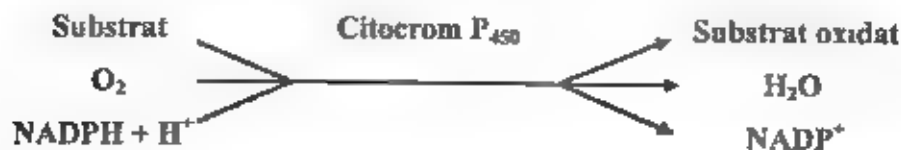
- **etapa a II-a** include diverse reacții de conjugare a metaboliților rezultați în prima etapă.

Etapa I de biotransformare a medicamentelor

Oxidarea medicamentelor

Reacțiile de oxidare pot fi microzomale și nemicrozomale, prevalând cele realizate prin implicarea enzimelor microzomale hepatice. În cazul oxidării, substratul medicamentos este supus acțiunii a doi factori principali: NADPH și citocromul P₄₅₀.

Reacția principală decurge după următoarea schemă:



Procesele de oxidare pot fi catalizate și de enzimele nonmicrozomale: monooxigenaza, xantinoxidaza, tirozin hidroxilaza și triptofanhidroxilaza.

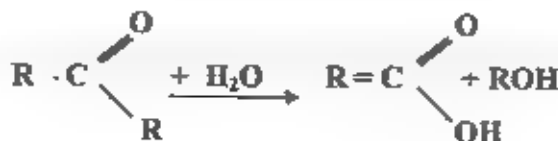
Reducerea medicamentelor

Reacțiile de reducere sunt mai puțin frecvente în procesul de biotransformare a medicamentelor. Enzimele, care participă la reducerea medicamentelor, se numesc reductaze. La acestea se referă: aldehidreductazele, nitroreductazele etc. Prin reducere, aldehydele sunt convertite în alcooli primari (cloralhidrat, triclorețanol), iar cetonele în alcooli secundari (estrone, estradiolul). În urma reducerii cortizonului și prednisolonului se obțin metaboliți activi: hidro cortizonul și prednisolonul. Digoxina este redusă în porțiunea distală a intestinului de către bacteriile anaerobe, rezultând inactivarea sa.

Hidroliza medicamentelor ca formarea de compuși inactivi

Hidroliza enzimatică reprezintă modalitatea prin care sunt metabolizate medicamentele cu structură esterică sau amidică cu formarea de compuși inactivi. La hidroliza medicamentelor participă esterazele și amidazele. Esterazele sunt prezente în sânge, ficat, rinichi și alte țesuturi.

Pe această cale se pot metaboliza cloramfenicolul, glicozidele, suxametonul, procainamida, penicilinele etc. Schematic procesul se prezintă astfel.



Etapa a II-a de biotransformare a medicamentelor

În cursul acestei etape, medicamentele sunt supuse procesului de conjugare cu următorii metaboliți: acid glucuronic, acid acetic, sulfat, grupări metilice.

Compuși conjugați devin foarte hidrosolubili. Drept exemplu al unei astfel de reacții poate servi *glucuronocongugarea*, în care acidul uric-difosfat glucuronic interacționează cu structurile medicamentoase la nivelul grupelor funcționale OH, SH, NH₂ sau COOH sub acțiunea catalitică a glucuroniltransferazei, enzimă mitocondrială hepatică.

Glucuronocongugări sunt supuși următorii compuși endogeni: *bilirubina, hormonii steroizi de toate tipurile, tiroxina, triiodironina și metaboliți de tip catecol, derivați catecolaminelor*.

Reacțiile de *conjugare prin acetilare* se realizează prin transferarea radicalului acetilcoenzimei A la nivelul atomului de azot al aminelor primare, cu formarea legăturii de tip amidic. În aceste reacții participă acetiltransferaza. Acetilarea izoniazidei, hidralazinei, sulfametazinei, acidului paraaminosalicilic se desfășoară la nivel hepatic, în timp ce acizii *para-aminobenzoic, para-aminosalicilic* și sulfanilamida sunt acetilați extrahepatic.

Sulfoconjugarea constă în transferul radicalului sulfat și necesită prezența sulfotransferazei, prezentă în intestin, ficat, rinichi. Sulfoconjugări pot fi supuse: *morfina, salicilamidul, terbutalina ș.a.*

Metilarea este o variantă de conjugare ce constă în transferul radicalului metil din structura adenosilmethioninei, cu formarea de derivați de tip *N-metil, O-metil* (metoxi), *S-metil*. Reacția este catalizată de transferaze relativ specifice.

Metilarea aminelor biogene (norepinefrina, epinefrina, histamina, serotonina) modifică considerabil activitatea lor farmacologică. Metilări sunt supuși, de asemenea, compuși de tip piridinic (nicotina, acidul nicotinic și derivați lui).

Modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase

Substanțele medicamentoase, precum și alți compuși chimici, pătrunzând în organism, influențează de regulă, activitatea enzimelor participante la metabolizarea xenobioticelor. În consecință este posibilă sporirea activității acestor enzime, sau dimpotrivă, inhibiția acestora.

Inducția enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Substanțele, care sporesc activitatea enzimelor de metabolizare a medicamentelor, se numesc *inductori*. În prezent se cunosc peste două sute de astfel de substanțe. Utilizarea preparatelor farmacologice în asociere cu inductori, accelerează, de regulă, inactivarea medicamentelor sau a produșilor lor de metabolizare, reducând durata acțiunii lor, efectul farmacologic și toxicitatea.

Un număr mare de medicamente, din diferite grupe farmacodinamice, produc inducție enzimatică. Exemple de astfel de medicamente sunt prezentate în tabelul 5.

Ca urmare a inducției, medicamentele se inactivează mai rapid, efectul lor scade, durata acțiunii se micșorează, dacă inductorul se administrează cronic. Inducția enzimelor este un proces reversibil, inductorii însuși pot provoca fenomenul rebound. Fenomenul inducției enzimelor potențial poate fi utilizat pentru mărirea rezistenței organismului la anumite toxice.

Tabelul 5

Inductorii enzimatici și medicamentele metabolizate accentuat

<i>Medicament-inductor enzimatic</i>	<i>Medicamente metabolizate accentuat de către agentul inductor enzimatic</i>
Carbamazepină	Fenitoină, warfarină
Clorhidrat	Dicumarol
Alcoolism cronic	Alcool etilic, fenazonă, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, meprobamat, tolbutamidă, warfarină
Glutetimida	Glutetimida, noramidopirină, warfarină
Griseofulvină	Warfarină
Meprobamat	Meprobamat
Fenazonă	Dihidrocortizon, warfarină
Fenobarbital	Acetanilidă, amidopirină, chinină, cloramfenicol, clorpromazină, codeină, desipramină, dexametazonă, dicumarol, digitoxin, estradiol, etanol, fenilbutazonă, fenitoină, griseofu. vină, hexobarbital, meprobamat, noramidopirină, nortriptilină, pentobarbital, prednisol, stricnină, testosteron, tiroxină, warfarină
Fenilbutazonă	Amidopirină, digitoxină, dihidrocortizon, fenilbutazonă
Fenitoină	Dexametazonă, dicumarol, digitoxină, dihidrocortizon, fenobarbital, tiroxină
R.fampicină	Dicumarol, estrogeni, warfarină

Inhibiția (supresia activității enzimelor) biotransformării medicamentelor

Sunt cunoscute un număr mare de substanțe medicamentoase capabile să reducă sau să inhibe activitatea enzimelor metabolizante ale compușilor chimici, inclusiv ale medicamentelor. Astfel de substanțe se numesc *inhibitori* sau *supresori*. Ei măresc durata acțiunii și toxicitatea medicamentelor (tab. 6).

Tabelul 6

Inhibiția biotransformării medicamentelor la administrarea lor concomitentă cu alte preparate

<i>Substanțele care inhibă metabolismul altor compuși</i>	<i>Substanțele, metabolismul cărora este inhibat</i>
Nialamid	Dopamină, Tiamină
Amisriptină	Serotonină, Norpinefrină, Digoxină
Alopurinol	Ciclofosamid
Fenilbutazonă	Uricozurice (probenecid)
Clorpromazină	Butamidul, Fenitoină
Cloramfenicol	Fenitoină
Disulfiram	Butamidul, Fenitoină
Izoniazidă	Etanol, Anticoagulante cumarinice (warfarină)
Cimetidină	Fenitoină, Benzodiazepină
	Sulfamide hipoglicemizante (to. butamid)
	Anticoagulante cumarinice (warfarină)
	Teofilină, Lidocaină
	Benzodiazepine (diazepam, clordiazepoxid)
Anticoagulante cumarinice	Sulfamide hipoglicemizante
	Fenitoină

Sunt deosebit de periculoase asocierile anticoagulantelor cumarinice sau sulfamidelor hipoglicemizante cu medicamente inhibitori enzimatici. În acest caz pot apărea accidente hemoragice sau, respectiv, hipoglicemie, până la comă hipoglicemică.

Generalizând cele spuse despre modificarea biotransformării la acțiunea substanțelor medicamentoase, putem afirma că:

- consecințele inducției enzimatice sunt corelate cu particularitățile medicamentelor supuse biotransformării. Dacă metaboliții rezultați sunt inactivi, inductorii enzimatici determină reducerea potenței și duratei activității farmacodinamice, efectele farmacodinamice se susțin sau se intensifică prin convertirea medicamentului în metaboliți activi. În cazul promedicamentelor, inducția enzimatică accelerează transformarea acestora în metaboliți activi. În alte situații, inducția enzimatică poate facilita apariția și intensificarea efectelor toxice.
- spre deosebire de inducția enzimatică, care, exceptând linii generale, nu periclitează uzual funcțiile vitale, inhibiția enzimatică prin acumularea medicamentelor până la concentrații toxice, poate determina efecte adverse de o gravitate extremă.

1.8. Epurarea medicamentelor din organism

Prin epurare se subînțelege procesul sumar al biotransformării și excreției (eliminării) substanțelor medicamentoase din organism. Întrucât procesele biotransformării medicamentelor au fost deja expuse, în continuare ne vom referi la etapa eliminării lor din organism.

Eliminarea medicamentului din organism se face pe opt căi, dintre care primele patru sunt cele mai importante: calea digestivă, renală, respiratorie, cutanată, salivară, laptele matern, lacrimală, sângele menstrual.

Excreția renală

Rinichii sunt implicați în eliminarea tuturor medicamentelor și metaboliților lor. Excreția renală a medicamentelor este un fenomen complex, care implică cel puțin unul din procesele formării urinei: filtrarea glomerulară, secreția tubulară și reabsorbția tubulară.

Filtrarea glomerulară se realizează prin pereții capilarelor din glomerulul Malpighi, situat în capsula Bowman. În urina primară pot pătrunde substanțele hidrosolubile neutre, moleculele liposolubile, precum și substanțele lipo- și hidrosolubile neconjugate. Din cei 180 litri de ultrafiltrat glomerular formați în 24 ore, doar 1,5 litri reprezintă cantitatea de urină finală. Adică, rolul filtrării glomerulare în eliminarea substanțelor medicamentoase din organism este minoră.

Secreția tubulară este un proces de transport activ, desfășurat la nivelul tubului contort proximal, cu implicarea unor sisteme transportatoare specializate. Prin secreția tubulară, medicamentele difuzează din capilarele sanguine în lumenul tubular, împotriva gradientului de concentrație. Prin intermediul acestui mecanism, din organism sunt eliminate penicilinele, salicilații, unele diuretice, precum și metaboliții lor conjugați cu acidul glucuronic, sulfuronic, acetic, glicina etc. Deși, secreția tubulară reprezintă cel mai rapid mecanism de evacuare a medicamentelor din organism,

ponderea ei în excreția renală sumară cedează celei exercitate la nivelul retrosorbției tubulare.

Retrosorbția tubulară. Medicamentele care nu au fost evacuate din organism în primele două etape (filtrarea glomerulară și secreția tubulară), sunt supuse procesului de reabsorbție la nivelul segmentelor distale ale nefronului. În consecință, o mare parte din aceste medicamente sunt reabsorbite în sânge. Retrosorbției tubulare sunt supuse, de regulă, moleculele lipotrope nedisociate. Reabsorbția depinde de pH-ul fluidului intratubular și de constanta de disociere. Valoarea pH-ului în tubul contort proximal este aproximativ egală cu cea a plasmelor ($\text{pH} \approx 7.4$). La nivelul tubului distal, pH-ul fluidului intratubular variază între 4,5 și 8,0 cu o medie de 6,3. La pH-ul fiziologic acid al urinei, substanțele bazice disociază și se reabsorb neînsesnat, iar substanțele acide disociază slab și se reabsorb în volum deplin. Așadar, este posibilă dirijarea procesului de excreție a preparatelor, în vederea optimizării farmacodinamiei și combaterii intoxicației acute cu medicamente. Spre exemplu, alcalinizând intenționat fluidul intratubular cu bicarbonat de sodiu sau alți compuși bazici, accelerăm considerabil viteza de eliminare renală a substanțelor slab acide. De menționat, că eliminarea substanțelor medicamentoase și a metabolizilor lor cu urina este diminuată în caz de insuficiență renală.

Eliminarea digestivă

Pe cale digestivă sunt eliminate substanțele medicamentoase, care fiind administrate oral nu se absorb la nivel gastrointestinal (carbonatul de calciu, compușii magneziului, compușii aluminiului, antibioticele din clasa aminoglicozidelor, sulfamidele neabsorbabile, chelații tetraciclinei etc.).

Prin intermediul secreției biliare, medicamentele ajung în lumenul intestinal (tab. 7). La acest nivel funcționează trei tipuri de transport, specifice pentru anioni,

Tabelul 7

Medicamente eliminate prin secreție biliară

Nr. d/o	Denumirea medicamentului	Nr. d/o	Denumirea medicamentului
1	Amtriptilina	15	Indometacina
2	Ampicilina	16	Morfina
3	Carbamazepina	17	Muscarnicolinolitice cuaternare
4	Carbenoxolona	18	Nortriptilina
5	Cloramfenicolul	19	Ouabaina
6	Cromoglicatul disodic	20	Pesticide (clordecona)
7	Daspona	21	Rifampicina
8	Digitoxina	22	Steroizi
9	Digoxina	23	Rulabromftaleina
10	Eritromicina	24	Sulindacul
11	Estradiolul	25	Tetracicina
12	Fenibutazona	26	Warfarna
13	Fenobarbitalul		
14	Fenotiazine		

cationi și molecule neionizate. Sistemele biliare de transport pentru anioni și cationi sunt similare cu cele de la nivelul tubului contort proximal. Prin implicarea acestora, concentrațiile medicamentelor realizate la nivelul căilor biliare pot depăși concentrațiile plasmatice. Unele medicamente ajunse prin procesul de secreție biliară în intestin, se reabsorb la acest nivel și intră în circuitul enterohepatic. Acest circuit persistă până când biotransformările și excreția renală sau digestivă realizează eliminarea totală a medicamentelor. Totuși acest circuit se poate utiliza pentru a acționa, de exemplu, cu remedii antimicrobiene asupra microflorei, localizate în căile biliare și colectist.

Excreția salivară

Unele medicamente sunt excrete activ în salivă. Deoarece pH-ul salivei (6,5) este mai mic decât al plasmelor (7,4), raportul concentrației salivă/plasmă este subunitar pentru acizii slabi și supraunitar pentru bazele slabe. Eliminarea salivară a medicamentelor prezintă o importanță practică redusă, excepție prezentând anumite situații concrete. De exemplu, eficiența terapeutică a rifampicinei în infecțiile nazofaringiene cu meningococ se poate explica prin realizarea unor concentrații salivare eficiente ale acestui antibiotic.

În căile de eliminare, medicamentele pot manifesta și acțiunea lor locală, de exemplu, iritantă. Astfel, mercurul, plumbul, bismutul, fierul eliminându-se de către glandele mucoase bucale, provoacă inflamație gingivală – gingivită. Reacionând în pungile gingivale cu hidrogenul sulfurat, ele formează compuși, care colorează marginea gingivului în culoarea sur-violetă „izereu” gingival.

Eliminarea salivară a medicamentelor a fost sugerată încă din 1932, iar ulterior dovedită atât la om, cât și la animal pentru numeroase medicamente: peniciline și alte antibiotice, salicilați, barbiturice. În ultimele decenii a fost dovedită excreția salivară a litului, anticonvulsivantelor din grupa fenitoinici, diazepamului, cefalosporinelor, digoxinei etc. (tab. 8).

Tabelul 8

Eliminarea salivară a medicamentelor

Medicament	Concentrația salivară /concentrația plasmatică	Medicament	Concentrația salivară /concentrația plasmatică
Acetaminofen	1,40	Litu	3
Acetazolamidă	0,009	Metotrexat	0,042
Amitriptină	0,13	Metilprednisolon	5,2
Amobarbita	0,36	Metoprolol	2,9
Ampicilină	0,03	Nitrazepam	0,057
Amfetamina	2,76	Nortriptină	0,14
Antiprină	0,92	Penicilină V, G	0,1
Acidu acetilsalicilic	0,27	Pentobarbital	0,42
Cafeina	0,55	Primidonă	0,97
Carbamazepină	0,26	Procainamidă	3,5
Cefalexină	0,30	Propranolol	12
Cloramfenicol	0,25	Chinidină	0,51
Cloxacilină	0,30	Streptomycină	0,15

Ciclofosamidă	0,77	Sulfacetamidă	0,92
Diazepam	0,03	Sulfadiazină	0,31
D-goxin	0,66	Sulfametoxazol	0,074
Eritromicină	0,21	Sulfapiridină	0,84
Etosuximidă	1,04	Sulfatiazol	0,23
Fenitoină	0,1	Teofilină	1,5
Fenobarbital	0,4	Tolbutamidă	0,012
Izoniazidă	1,02	Trimetoprim	1,26
Lidocaină	1,78	Acid valproic	0,06
Lincomiclină	0,086		

(După Wolfgang A. Ritschel și Gregory L. Keams „Handbook of Basic Pharmacokinetics” 5-th Edition 1999, pg. 212 modificat). Ion Fulga „Farmacologie” București, 2004, p. 631-632

Multe medicamente sunt secretate de către glandele salivare în salivă, probabil prin simpla difuziune. Trecerea depinde numai de liposolubilitatea medicamentului. Medicamentele cu liposolubilitate mare în plasmă și la pHi-ul salivar trec ușor din plasmă în salivă. S-a evidențiat totuși apariția salivară și a unor medicamente cu liposolubilitate redusă, fără a fi încă elucidat mecanismul apariției lor salivare. Concentrația salivară a medicamentelor poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, având avantajul unei metode neinvazive, în cazul tratamentelor prelungite cu medicamente antiepileptice, teofilină, salicilați.

Eliminarea salivară a medicamentelor justifică, în parte cel puțin, numeroasele reacții adverse ce pot apărea la nivelul cavității bucale în cazul utilizării unor medicamente din cele mai diferite grupe farmacologice.

În afara consecințelor bucale ale utilizării medicamentelor trebuie luate în considerație și posibilele reacții adverse toxice dismorfogene induse de diferențele categorii de medicamente utilizate frecvent în practica stomatologică, medicamente care vor fi deci contraindicate la sarcină și în perioada alăptării (vezi tab. 10).

Excreția cu laptele matern

Multe din medicamentele prezente în sângele matern sunt depistate și în lapte. Transferul lor din sânge în lapte se realizează în funcție de pH. Întrucât laptele este în general mai acid decât plasma, bazele slabe tind să se concentreze aici într-o măsură mai mare decât acizii slabi. Studiile au demonstrat, că multe din medicamentele eliminate prin secreția lactată pot prezenta risc pentru sugari, de exemplu, penicilina induce hipersensibilitate la copii, iar acidul nalidixic și sulfonamidele determină anemie hemolitică. În același timp, trecerea medicamentelor în laptele matern poate fi folosită cu scopul tratamentului unor afecțiuni ale glandelor mamare.

Eliminare pe cale respiratorie

Prin pulmonii se elimină substanțele volatile, administrate sub formă de vapori sau gaze (eterul, protoxidul de azot, fluorotanul), iar uneori și în stare lichidă (etanoliul). Eliminarea pe cale respiratorie poate fi intensificată prin mărirea ventilației pulmonare. Ultima are întrebuințare în chirurgie atunci când trebuie redus timpul de revenire a bolnavului din starea de anestezie generală.

Eliminare cutanată. Prin piele, substanțele medicamentoase pot fi eliminate în două moduri:

- prin secrețiile glandelor sudoripare;
- și prin secrețiile glandelor sebacee.

Uneori eliminarea la acest nivel poate fi utilă în farmacoterapie, ca de exemplu griseofulvina, utilizată pentru tratamentul micozelor cutanate. Prin piele se elimină substanțe ca arsen (As), iod (I), brom (Br), metale grele, uleiuri volatile etc.

Eliminarea prin secrețiile lactate și lacrimale sunt căi accesorii de eliminare (ioduri, bromuri, antibiotice).

1.9. Parametrii farmacocinetici de bază ai transformării medicamentelor în organism

Procesele de transformare a substanțelor medicamentoase în organism (soarta medicamentelor) sunt caracterizate cantitativ printr-un șir de parametrii farmacocinetici. În continuare ne vom referi la principalii dintre ei: biodisponibilitatea după administrarea orală, volumul aparent de distribuție, coeficientul distribuției, clearance-ul, timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică.

Biodisponibilitatea (BD) prezintă raportul dintre cantitatea de medicament absorbită în sânge în formă neschimbată din doza administrată într-o anumită formă farmaceutică și viteza de absorbție.

Valorile mici ale biodisponibilității indică o absorbție incompletă, care poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice ale substanței, tranzitul intestinal accelerat, precum și inactivarea acesteia la trecerea prin ficat.

Biodisponibilitatea se determină în procente ($BD\%$) după următoarele formule matematice (L.F. Holodov și al., 1985, V. Stroescu, 2001).

$$Bd\% = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \cdot 100 \text{ sau } F = \frac{C_{po}}{C_{piv}}, \text{ unde}$$

C_{po} - concentrația plasmatică a medicamentului după administrarea orală;

C_{piv} - concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a aceleiași doze de medicament;

F - fracția din cantitatea de medicament utilizată oral ajunsă în sânge

Valoarea biodisponibilității poate fi determinată și după aria de sub curba concentrației (ASC) în funcție de timp:

$$Bd\% = \frac{ASCo}{ASCiv} \cdot 100, \text{ unde}$$

$ASCo$ - aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare orală;

$ASCiv$ - aria de sub curba concentrației medicamentului la administrare intravenoasă.

Volumul aparent de distribuție (V_d) prezintă volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul după distribuția sa în organism. Se calculează după formula:

$$Vd = \frac{D}{C_0}, \text{ unde}$$

D notează cantitatea administrată de medicament, ce se exprimă, de regulă, în mg;

C_0 concentrația plasmatică inițială ce se exprimă în mg/l.

Vd se exprimă în litri (l) sau l/kg.

Când valoarea Vd este de circa 3 litri, indică că distribuția medicamentului s-a produs în lichidul vascular. Valorile Vd în jur de 12 litri desemnează distribuția extracelulară a medicamentului, iar cele aproape de 41 litri repartizarea preparatului în toate spațiile hidrice din organism. Pentru medicamentele care se distribuie în țesuturi, concentrația plasmatică este mică în raport cu cea tisulară, deci, valoarea Vd va fi mare (ex., la digoxină).

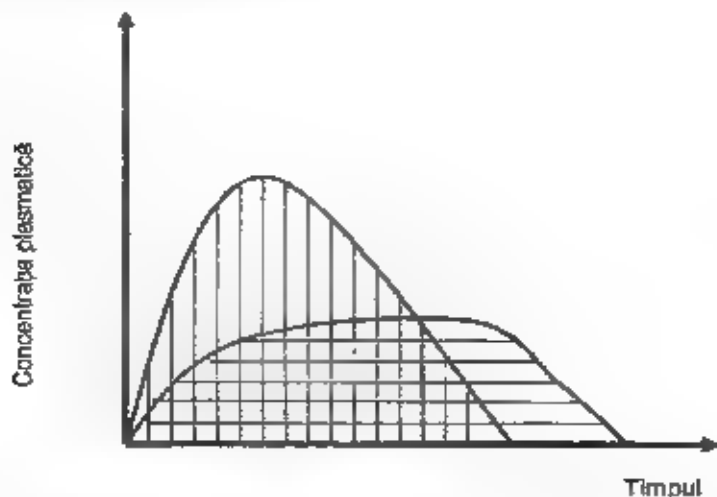


Fig. 4. Model de determinare a ariei de sub curbă concentrației (ASC)

Coeșicientul de distribuție (Kd) reflectă capacitatea medicamentului de a se acutula în țesut. Se calculează după formula.

$$Kd = \frac{C_t}{C_p}, \text{ unde}$$

C_t – concentrația preparatului într-un țesut oarecare;

C_p – concentrația preparatului în sânge.

Clearance-ul medicamentelor desemnează viteza de epurare în raport cu concentrația produsului farmaceutic în lichide biologice. Se disting câteva tipuri de clearance. În continuare expunem două dintre ele:

1. Clearance-ul plasmatic total (CL_p) caracterizează activitatea sumară a tuturor mecanismelor de epurare a plasmii sanguine de către preparatul dat calculată după formula.

$$CL_p = K_e \cdot V_p, \text{ unde}$$

K_e – constanta de epurare (proprie medicamentului);

V_d — volumul aparent de distribuție.

2. *Clearance-ul renal (CL_r)* este determinat prin relația.

$$CL_{r(\text{ml/min})} = U \cdot V/P, \text{ unde:}$$

U — concentrația medicamentului / ml urină;

V — volumul urinar / min;

P — concentrația medicamentului / ml plasmă.

În cazul compuşilor ultrafiltrați glomerular, nesuși secreției și reabsorbției ulterioare (creatinina, inulina), valoarea CL_r echivalează cu rata filtrării glomerulare (125-130 ml/min). Cunoașterea *clearance-ului* este importantă în cazul insuficienței organului renal de eliminare, deoarece permite estimarea riscului de acumulare a medicamentului administrat.

Timpul de înjumătățire sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convențional prin $t_{1/2}$, este timpul eliminării din organism a unei jumătăți din doza administrată și absorbită, și care corespunde timpului de reducere de două ori a concentrației plasmatice a preparatului. Cunoașterea timpului de înjumătățire este importantă pentru stabilirea dozelor de administrare și a intervalelor dintre ele, determinarea timpului în care concentrația preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade până la zero; constatarea instalării unei concentrații constante a preparatului în sânge la administrarea repetată a acestuia. Valoarea timpului de înjumătățire depinde de volumul de distribuție, clearance-ul plasmatic și particularitățile maladiei supuse tratamentului.

Capitolul 2. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Farmacodinamia reprezintă fundamentul cunoștințelor în domeniul farmacologiei. Ea descrie modul de acțiune a medicamentelor asupra organismului, efectele lor terapeutice și secundare, precum și posibilitatea utilizării lor cu scop profilactic și curativ.

2.1. Posologie

Doza este cantitatea de medicament administrată cu un scop anume sau care a pătruns ocazional în organism. Se exprimă în unități metrice (gram, decigram, centigram, miligram, microgram etc.), unități de volum (mililitri, picături) și unități convenționale biologice de acțiune (UA).

Stabilirea dozei se face în funcție de vârstă, masa corporală și sexul bolnavului, particularitățile farmacocinetice ale preparatului, natura maladiei, starea de toleranță, dependență, ritmul biologic etc.

Actualmente clasificarea dozelor se efectuează în felul următor

I. În funcție de efectul terapeutic:

- 1 **Doza terapeutică minimă** – cantitatea minimă de medicament care provoacă efect terapeutic minim;
- 2 **Doza terapeutică maximă** – cantitatea maximă de medicament care poate exercita cel mai exprimat efect terapeutic fără a provoca efecte toxice. Diferența dintre doza terapeutică minimă și cea maximă se numește *latitudine terapeutică*;
- 3 **Doza optimă** – cantitatea de medicament care asigură efecte optime;
- 4 **Doza toxică** – cantitatea de medicament, care depășește doza terapeutică maximă și la care apar reacții toxice. Acestea din urmă periclitează funcțiile unor organe sau chiar ale organismului în ansamblu;
- 5 **Doza letală** – cantitatea minimă de medicament care provoacă moartea individului

II. În funcție de modul de administrare:

- 1 **Doza parțială** – cantitatea de substanță administrată la o priză;
- 2 **Doza nictemerală** – suma dozelor parțiale administrate timp de 24 ore;
- 3 **Doza totală** (de cură) – suma dozelor parțiale pentru toată durata curei de tratament;
- 4 **Doza de atac** – doza administrată la începutul unui tratament pentru a obține o concentrație rapidă și înaltă a preparatului în sânge. Ea prezintă, de regulă $1/3$ sau $1/4$ din doza totală;
- 5 **Doza de întreținere** – doza administrată pentru menținerea unei concentrații stabile a preparatului în sânge și a efectului terapeutic eficient;

6. *Doza unică* – doza administrată o singură dată pe parcursul curei de tratament;
7. *Doza de depozit* – doza unică cu efect prelungit (zile, săptămâni sau luni)

III. Doze folosite în experimentarea medicamentelor:

1. *Doza eficace medie* (DE 50) – doza care asigură un anumit efect farmacologic la 50% din lotul de animale supuse experimentului;
2. *Doza letală medie* (DL 50) – doza care condiționează moartea a 50% din animalele supuse experimentului sau supraviețuirea a 50% din acestea;
3. *Indicele terapeutic* (IT) – raportul DL 50/ DE 50

La un indice terapeutic mai mare de 10, substanța studiată poate fi utilizată în scop terapeutic în doze medii.

IV. Principiile dozării substanțelor medicamentoase la copii. La copii, în deosebi la nou-născuți, farmacocinetica și eficiența preparatelor prezintă un șir de particularități. De aceea, dozarea preparatelor la copii se efectuează după anumite formule, care țin cont de vârsta și/sau greutatea copilului. Expunem câteva dintre ele (I.V Markova ș.a., 1979):

$$A = B \frac{a}{a+12}; \quad A = B \frac{c}{70}; \quad A = B \frac{\text{vârsta în luni}}{150}, \text{ unde}$$

A – doza pentru copil,

B – doza pentru adult;

a – vârsta copilului în ani;

c – masa corporală a copilului în kilograme.

Trebuie menționat faptul, că dozarea medicamentelor la copii trebuie făcută cu o deosebită prudență, deoarece se pot produce accidente chiar la dozele calculate după formulele de mai sus.

Cu mult mai precise rezultatele se obțin la determinarea dozei, după calculul la unitatea de suprafață a corpului – indice integral, care ține cont de înălțime, masă, sex și vârstă și care influențează metabolismul bazal, indicele cardiac și un șir de alte valori funcționale importante.

2.2. Mecanismele de acțiune ale preparatelor farmacologice

Mecanismele de acțiune ale medicamentului:

1. Mecanism de acțiune asupra receptorilor membranari, citoplasmatici, nucleari.
2. Mecanism de acțiune la nivelul enzimelor, inhibiție enzimatică, mecanism de fals substrat, mecanism de coenzimă, dizlocuirea coenzimei cu peapoenzimă.
3. Mecanism de acțiune asupra canalelor ionice: blocante, deschizătoare (openeri)
4. Mecanism de acțiune asupra eliberării de substanțe endogene active (auto-corizi).
5. Mecanism de acțiune direct asupra aparatului genetic al celulei.

6. Mecanisme de acțiune fizico-chimice simple (chelatori, substanțe radioopace, iritante astringente, absorbante, adsorbante, protectoare, izotopi radioactivi și altele)
7. Mecanism de acțiune asupra transportorilor substanțelor endogene active (și, mai ales, al neuromediatorilor).

Substanțe medicamentoase sunt extraordinar de multe, însă mecanismele primare de acțiune ale lor sunt considerabil mai puține. De aceea, tipizarea acestor mecanisme permite de a înțelege mai bine natura efectelor farmacologice posibile la nivelul celular și a prognoza modificarea acestor sau altor procese fiziologice, biochimice.

Acțiunea medicamentelor la nivel celular, inițiată prin formarea complexului medicament-receptor, are consecințe celulare, imediate și consecutiv la nivelul diferitelor sisteme și aparate ale organismului. Între acțiunea primară a medicamentului la nivelul molecular și apariția efectului farmacodinamic global, se interpun însă multiple etape intermediare, care interesează celulele țesuturile, sistemele și organele, declanșând reacții și contrareacții în cadrul mecanismelor homeostatice generale (reflexe compensatorii, fenomene de adaptare, reglări de tip retroalimentar). Astfel, efectul farmacodinamic global, la nivelul organismului integru, apare ca rezultat al consecințelor induse de acțiunea medicamentului și a reacțiilor compensatorii, declanșate consecutiv în cadrul mecanismului homeostatic global al organismului.

Se disting următoarele mecanisme tipice de acțiune a substanțelor medicamentoase, în dependență de nivelul de acțiune:

Acțiunea la nivelul membranelor celulare

Reproducerea acțiunii ligandului natural („efectul mimetic”). Acest tip de interacțiune se observă de obicei în acele cazuri, când substanța medicamentoasă posedă asemănare fizico-chimică înaltă cu acel sau alii ligand natural (cu mediatorul, hormonul, autocoidul). Interacționând cu receptorii acestuia, astfel de preparat provoacă același complex de modificări în celulă, ca și ligandul natural (endogen), adică posedă activitate intrinsecă. Ca rezultat, poate fi activarea sau inactivarea funcției respective și alte modificări caracteristice. Prin acest tip de mecanism acționează foarte mulți analogi sintetici ai hormonilor, mediatorilor, autocoidilor. Sensul creării lor, este obținerea preparatelor „mimetice” (adrenomimetice, colinomimetice etc.) cu acțiune mai pronunțată, mai stabilă, mai îndelungată, decât la liganzii naturali.

Blocul competitiv al acțiunii ligandului natural – „efectul litic.” Acest efect se observă în acele multe cazuri, când substanța medicamentoasă numai cu o parte a moleculei este asemănătoare cu ligandul endogen. Aceasta s-a dovedit a fi suficient, ca preparatul să se lege mai mult sau mai puțin dur cu unul din sectoarele (siturile) funcționale ale receptorului și să formeze deasupra întregului receptor un ecran, întrerupând accesul ligandului la el. Deoarece asemănarea chimică a preparatului cu ultimul este numai parțială, acesta nu poate reproduce acele modificări în receptor, pe care le provoacă ligandul natural, cursul reacției fiziologice sau biochimice respective blocându-se. Preparatul pare că ar concura cu reglatorul endogen pentru punctul comun de aplicare. Acest mecanism de acțiune este deosebit de important,

deoarece permite de a dirija mersul reacției fiziologice, iar remediile respective au obținut denumirea de antagoniști competitivi, care nu posedă activitate intrinsecă. După acest principiu acționează colino- și adrenoliticele antihistaminicele, unele anticoagulante, preparatele antitumorale și bacteriostatice etc

Interacțiunea necompetitivă sau alosterică. Esența acestui tip de interacțiune constă în faptul, că moleculele proteice enzimatiche mari și a membranelor celulare deopotrivă cu centrul activ sau receptorul principal (de ordinul 1), care efectuează reacția specifică, au în afara lui receptori suplimentari (de ordinul 2), prin care are loc reglarea vitezei reacției enzimatiche sau reactivității, receptorului la ligandul lui natural. La legarea cu receptori alosterici a activatorilor naturali sau inhibitorilor (substraturilor, produselor reacției, hormonilor, autocorizilor) are loc modificarea structurii spațiale (a conformației) a moleculei enzimatiche sau a receptorului principal (de ordinul 1) sau deschiderea/închiderea lui pentru substrat, mediator. Activarea sau inhibarea necompetitivă, probabil, este unul din mecanismele frecvente de acțiune a remediilor medicamentoase. Spre deosebire de „mimetice” sau „litice” competitive (blocaute), preparatele în acest caz nu interacționează direct cu receptorul principal și nu intră în competiție cu ligandul lui. În calitate de exemplu poate servi o grupă importantă și pe larg utilizată de psihosedative și anticonvulsivante - derivați benzodiazepinici, acțiunea cărora este legată de creșterea sensibilității alosterice a receptorilor, inhibitori în membranele neuronilor, la mediatorul lor - acidul gama aminobutiric (GABA).

Activarea sau inhibarea enzimelor intra- și extracelulare În calitate de exemplu al efectului activator poate servi sporirea activității enzimelor microzomale hepatice de către barbiturice, a enzimelor utilizării glucozei - de către insulină. La exemplul tipic de inhibare a funcției enzimelor se referă acțiunea remediilor anticolinesterazice, efectul inhibitorilor monoaminoxidazei etc

Modificarea funcțiilor sistemelor transportoare și permeabilității membranelor celulare și organelor Acesta este unul din mecanismele tipice importante de acțiune a medicamentelor. O astfel de acțiune poate avea următoarele rezultate

- inhibarea selectivă a funcției mecanismelor transportoare specifice, care asigură transferul activ al ionilor și metabolizilor, prin acest mecanism, deși în diferitele organe și cu diverse procedee, acționează glicozidele cardiace, unele diuretice, simpatolitice, antidepresive etc. De exemplu, glicozidele cardiace inhibă enzima Na^+ , K^+ -ATP-aza,
- inhibarea enzimelor metabolismului celular (anticolinesterazicele inhibă colinesteraza, antigutoasele - xantinoxidaza și a.),
- inhibarea sistemelor transportoare, prin intermediul cărora unele medicamente penetrează celula (probenecidul reține eliminarea penicilinelor)
- a. Stabilizarea membranelor celulare și subcelulare (de exemplu, lizozomale), prin legarea preparatelor de componentele lor, astfel, în special, acționează antiinflamatoarele steroidiene și nesteroidiene, antialergicele, unele preparate antihipoxante; această acțiune a lor se utilizează în inflamație, șocul traumatic și combustional, hipoxie acută, cu scopul profilaxiei pierderii de către celule a ionilor, enzimelor și metabolizilor importanți, reținerii autoli-

zei, ca urmare a ieșirii în citozol a enzimelor lizozomale, micșorării edemului tisular inflamator etc.

- b. Diminuarea permeabilității canalelor membranare pentru sodiu și calciu, fie pe contul remedior care acționează specific (coronarodilatatoarele, antiepilepticele, antiaritmicele), fie în urma acumulării fizice a substanțelor cu lipoidotropism înalt ca eterul, florolanul și altele, care modifică proprietățile electrofiziologice ale membranei și provoacă starea de narcoză.
- c. Acțiunea la nivelul proceselor extracelulare. La acest nivel acționează, de regulă, majoritatea chimioterapicelor, antacidelor (substanțele ce neutralizează acidul clorhidric al sucului gastric), diureticele osmotice (manitolul), purgativele saline (sulfatul de magneziu).
- d. În organism există celule izolate sau grupuri de celule, care posedă așa-numite sisteme pragale sau sisteme de pornire. Activitatea lor se bazează pe mecanismul declanșator. De exemplu, recepționarea impulsului nervos declanșează eliminarea mediatorilor chimici din terminațiunile nervoase. Apomorfina excită chimoreceptorii din ventriculul IV al bulbului rahidian, declanșând voma.

Dereglarea structurii funcționale ale macromoleculelor (ADN, ARN, proteine) Dereglarea are loc datorită legării covalente a remedior medicamentoase de componentele moleculelor, astfel acționează multe preparate antitumorale, antivirale, antimicrobiene etc.

Bineînțeles, că mecanismele tipice de acțiune a medicamentelor enumerate nu epuizează toate căile posibile de influență a lor asupra metabolismului și funcției celulelor.

2.3. Farmacoreceptorii și interacțiunea medicament-receptor

Una dintre acțiunile specifice ale medicamentelor este cea asupra unor structuri biologice specializate numite **receptorii farmacologici** sau **farmacoreceptori**. Acestea sunt macromolecule proteice care au capacitatea de a recunoaște și lega specific molecule mici (mediatori, medicamente) formând complexe, care comandă acțiuni biologice. Efectele farmacologice ale medicamentelor, ce nu țin de interacțiunea cu farmacoreceptorii și care poartă un caracter chimic, fizic sau fizico-chimic, sunt semenate ca acțiuni nespecifice.

O mare parte de medicamente folosesc în calitate de receptori proteine reglatoare. Complexele formate declanșează acțiuni biologice specifice. Se cunosc mai multe tipuri de receptori implicați în medierea semnalelor inițiate de diverse structuri endogene: hormoni, neuromedatori, autocoizi (histamina, serotonina, prostaglandinele etc.). Rolul de receptori poate fi exercitat și de diferite echipamente enzimatic (acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, dihidrofolat-reductaza etc.), a căror activitate este inhibată, sau mai rar, stimulată de către agenți medicamentoși. Unele organe celulare (subunități ribozomale, mitocondriale, nucleare, membrana lizozomală ș.a.), de asemenea, pot servi drept receptori pentru diverse medicamente.

Acțiunea modulatorie a receptorilor poate fi exercitată direct asupra unor structuri efectoare sau poate fi transmisă acestora prin intermediul unor „mesageri

secundari". Cea de-a doua modalitate se datorează unor procese cu evoluție secvențială. Structuri caracterizate ca mesageri secunzi sunt AMPc, GMPc, sistemul Ca^{2+} , localizați pe membrana celulară. Activitatea acestora, modifică funcționalitatea elementelor citoplasmatiche efectoare

După caracterul interacțiunii medicamentului cu receptori, se disting substanțe agoniste și antagoniste. *Agonist* este medicamentul, capabil să se cupleze cu receptorul specific, datorită afinității sale față de acesta. Cuplajul se soldează cu manifestarea efectului farmacologic specific. Efectul declanșat de substanța agonistă poartă denumirea de „*activitate intrinsecă*” (lăuntrică). Acțiunea stimulatorie a agonistilor asupra receptorilor poate duce la activarea sau inhibarea funcției celulelor. Substanțele medicamentoase, care se leagă cu receptori, dar nu induc un efect specific caracteristic pentru stimularea receptorului, poartă denumirea de *antagoniști*. Există structuri cu o poziție tranzitorie între agonști și antagoniști, desemnați ca „agoniști parțiali”.

2.4. Factorii care influențează farmacodinamia medicamentelor

Dozele terapeutice medii pentru adulți și copii, prezente în Farmacopee și diferite ghiduri, sunt nu altceva, decât o orientare în lucrul medicului. Ele necesită corective chibzuite. aducerea acestor doze în concordanță cu „factori interni”, adică cu particularitățile bolnavului dat, condițiile de tratament ale lui, cu necesitatea administrării concomitente a unui șir de medicamente.

Factori care influențează acțiunea substanțelor medicamentoase se grupează în

- A. Factori dependenți de medicament;
- B. Factori dependenți de organism;
- C. Factori dependenți de mediul ambiant

A. Factorii dependenți de medicament

Structura chimică

Proprietățile farmacologice ale substanțelor medicamentoase în mare măsură depind de structura lor chimică. prezența grupărilor funcționale active, forma și diametrul moleculelor, solubilitate. Substanțele cu structură chimică similară posedă, de regulă, proprietăți farmacologice comune. Spre exemplu, diferiți derivați ai acidului barbituric inhibă sistemul nervos central și se utilizează în calitate de hipnotice și anticonvulsivante. Totodată, există situații, când substanțele cu structură chimică asemănătoare, manifestă proprietăți farmacologice diferite, de exemplu, hormoni sexuali masculini și feminini. Se cunosc și cazuri, când preparatele cu structură chimică diversă posedă proprietăți farmacologice identice, de exemplu, morfina și trimependina.

Cunoașterea dependenței acțiunii medicamentelor de structura lor chimică are importanță aplicativă, întrucât permite sinteza dirijată a substanțelor medicamentoase noi. Spre exemplu, implementarea în practica medicală a analgezicelor stupefiante (trimependină, fentanil, pentazocină) a devenit posibilă datorită sintezei unor compuși chimici analogi cu cei de origine vegetală (morfina).

Forma farmaceutică

Pentru obținerea formei farmaceutice sunt folosite diverse substanțe auxiliare (excipienți). Ele influențează asupra caracterului interacțiunii medicamentului cu organismul, modificând activitatea proceselor de absorbție, distribuție și epurare a acestuia. Spre exemplu, pentru prepararea unguentelor oftalmice se utilizează ca excipient vaselina cu lanolina în raport 9-1. Vaselina asigură acțiunea medicamentului pe suprafața țesutului, iar lanolina contribuie la absorbția principiului activ din unguent.

Pentru prevenția unor efecte nedorite ale medicamentelor, acestea se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate. Astfel, preparatele ce conțin fier se produc sub formă de capsule sau comprimate filmate, pentru a evita contactul fierului cu mucoasa bucală. Hidrogenul sulfurat din cavitatea bucală poate reacționa cu fierul, formând sulfat de fier, care colorează smalul dinților în culoare neagră.

Doza

Doza reprezintă un parametru de ordin cantitativ, de care depinde geneza efectelor farmacodinamice și intensitatea lor. Valoarea dozei necesare pentru obținerea unui anumit efect este o caracteristică a fiecărei substanțe medicamentoase. Doza determină viteza, caracterul, potența și durata acțiunii medicamentului.

B. Factorii dependenți de organism

Specia

Sensibilitatea naturală a organismului față de medicamente variază în dependență de particularitățile individuale ale organismului, determinate de statutul biochimic, activitatea sistemului nervos, cardiovascular, gastrointestinal, excretor etc. Spre exemplu, omul, broaștele, cobaii, pisicile sunt mai sensibili față de glicozidele cardiace, comparativ cu iepurii, șobolani și șoarecii.

Masa corporală

De regulă, doza preparatului este direct proporțională cu greutatea corporală a bolnavului, care se calculează în miligrame la 1 kg corp.

Dozele terapeutice medii și maxime stabilite oficial „pentru adulți” sunt prevăzute pentru bolnavii cu vârstă între 25 și 60 de ani. Sexul, masa și dimensiunile corpului în acest caz nu se iau în considerație, dozele sunt calculate pentru „bolnavul mediu”.

Ele se micșorează pur empiric persoanelor de statură și masă mică, cu deviere în dezvoltare, pacienților cașectizați și slăbiți.

Dozajul unor medicamente (indicațiile despre aceasta se conțin în instrucțiuni) se efectuează la 1 kg masă corporală. Cu mult mai precise rezultate se obțin în calculul la unitatea de suprafață a corpului — indice tabelar integral, care ia în considerație statura, masa, sexul, vârsta omului și cu care sunt legate metabolismul bazal, indexul cardiac și un șir de alte valori funcționale importante.

Vârsta

Vârsta are importanță pentru stabilirea dozelor și pentru profilaxia unor efecte secundare. În funcție de vârstă se disting următoarele tipuri de doze:

- a) *doza pentru adult*, care corespunde cantității de medicament administrată unui bărbat adult de circa 20-25 de ani cu greutate medie de 70-80 kg.
- b) *doza pentru bătrân* (peste 60 de ani) reprezintă de obicei, $2/3 - 3/4$ din doza pentru adult. În cazul bătrânilor, multe medicamente sunt mai toxice (morfină, alcoolul, nitrții, alcaloizii), iar altele pierd din eficacitate, de aceea doza lor trebuie mărită (hipnoticele, sedativele). Diferențele observate în ajustarea dozei la bătrâni prezintă consecința existenței unui echipament enzimatic modificat, a unor deficiențe funcționale, hormonale sau afecțiuni specifice vârstei;
- c) *doza pentru copil* se stabilește ținând din particularitățile acestuia. Astfel, în primii trei ani de viață, dezvoltarea fizică și psihică are un ritm extrem de rapid, iar echipamentul enzimatic este incomplet (metodele de calcul a dozelor pentru copii sunt expuse în compartimentul „Posologie”).

Prudență deosebită necesită administrarea medicamentelor bolnavilor cu vârstă de limită - bătrânilor și copilor mici. Studiul particularităților de reacționare a pacienților, categoriilor de vârste superioare este obiectul **farmacologiei geriatrice**. De regulă, la astfel de bolnavi, deopotrivă cu modificările de vârstă, persistă simultan câteva maladii cronice și cu mulți mai frecvent utilizează remedii cardiovasculare, diuretice, sedative, hipnotice etc.

Farmacocinetica la acești pacienți este esențial modificată. Ca urmare a diminuării circulației în tractul gastrointestinal și micșorării absorbției medicamentelor și scade viteza eliminărilor considerabil suferă procesele de detoxifiere a preparatelor în ficat.

Se modifică și distribuția medicamentelor în plasmă scade concentrația albuminelor care leagă substanțele medicamentoase, scade cantitatea totală de apă în organism, masa musculară, totodată adeseori crește volumul țesutului adipos. În fine, remediile medicamentoase mai lent ating concentrații sanguine de vârf, însă semnificativ mai lung și la un nivel înalt se țin în el. Considerabil se reduc rezervele funcționale și biochimice de adaptare, în primul rând a sistemelor nervos central și cardiovascular adeseori scade toleranța la glucide, crește predispunerea spre dezvoltarea hipoxemiei și acidozei, trombogeneza.

Modificările de vârstă a vaselor și diminuarea funcției cardiace duc la scăderea progresivă a circulației sanguine în general și, îndeosebi a celei cerebrale și coronariene, creierul se micșorează în volum (în mediu cu 10 - 15% către 75 de ani), scade și numărul neuronilor. În consecință, suferă considerabil mecanismele reglatoare de susținere a homeostaziei. Pe acest fondal sporește probabilitatea influenței medicamentelor asupra reacțiilor hipotensive acute, cu tulburări ale circulației cerebrale, coronariene - se amplifică tulburările coordonării mișcărilor, efectele inhibitoare ale medicamentelor psihotrope etc.

De aceea, pacienților peste 60 de ani, dozele majorității preparatelor este necesar de a le micșora cu $1/3 - 1/2$ din dozele terapeutice medii „pentru adulți”. Deși are

loc această rectificare, frecvența generală a reacțiilor nedorite la bolnavii în vârstă de câteva ori este mai mare, decât la bolnavii de vârstă medie. Administrarea medicamentelor cu toxicitate înaltă acestor bolnavi este destul de primejdioasă și necesită prudență mare. În acest caz, dacă este posibil, se recomandă fitopreparate care sunt mai inofensive.

Cu studiul particularităților farmacodinamiei remedilor terapeutice și profilactice la copii se ocupă **farmacologia pediatrică**. Principiul general se poate considera următorul: cu cât e mai mic copilul, cu atât mai imperfecte sunt mecanismele de reglare nervoasă și umorală a homeostaziei, funcția de detoxifiere a xenobioticelor, rezistența organismului, cu atât mai mare este vulnerabilitatea și instabilitatea psihicii, sistemului endocrin, proceselor de creștere și dezvoltare. Sistemul enzimelor microzomiale în ficat și alte organe se formează la nou-născuți către sfârșitul a 1-2 săptămâni, însă atinge dezvoltarea definitivă numai la încheierea maturării sexuale.

Toți acești factori se iau în considerație la stabilirea dozelor maxime nictemirale și pentru o dată copiilor de diferite vârste (tabelele respective în Farmacopee și ghiduri). Calculul dozei pentru preparatele, ce n-au fost incluse în tabele, se poate efectua cu ajutorul unor formule și reguli. Aceste calcule sunt deosebit de aproximative, în plus copilul bolnav (mai ales, cu vicii în dezvoltare) după masa corporală, statura (la ia) și dezvoltarea psihicii poate fi cu una-două categorii mai mici decât cea adevărată.

Pe starea reală urmează de a se baza și la alegerea dozei. În general, medicamentele cu toxicitate înaltă (din diferite grupe farmacologice) copiilor se vor administra numai atunci, când necesitatea lor și efectul terapeutic scontat prevalează evident riscul complicațiilor și consecințele nefaste (beneficiu/risc pozitiv).

De asemenea, este necesar de a considera ca regulă, că preparatele toxice și hormonale trebuie să se indice copiilor numai de specialistul-pediatru. O precauție majoră se va manifesta și în privința medicamentelor noi, insuficient controlate în practica pediatrică, de asemenea, de a evita asocieri de preparate, oportunitatea cărora nu e dovedită. Ca și în geriatrie, utilizarea plantelor medicinale în multe cazuri este mai puțin periculoasă și preferabilă.

Sexul

Eventualele diferențieri ale activității medicamentelor în funcție de sex pot fi justificate prin conformația endocriniană diferită. Nu există o regulă generală, vizând ajustarea dozei în legătură cu sexul. Totuși, doza pentru femei va fi cu 1/3 sau 1/4 mai mică decât doza pentru bărbați. Cauza rezidă în particularitățile hormonale și unele deosebiri de biotransformare medicamentoasă la femei, precum și talia și greutatea corporală mai mică.

De obicei, detoxifierea xenobioticelor în ficat la femei are loc mai lent decât la bărbați. Femeile mai puternic decât bărbații reacționează la remediile psihotrope, preparatele hormonale; mai slab la medicamentele cardiovasculare. Farmacoterapia, de regulă, trebuie să fie suspendată în perioada menstruației și pe parcursul a câtorva zile înaintea ei.

Calea de administrare

Calea de administrare poate modifica viteza instalării efectului, intensitatea, eficacitatea și toxicitatea tratamentului medicamentos. Perioada de latență a efectului medicamentului administrat pe cale orală este mai lungă decât aceea administrat parenteral. Perioada de latență depinde și de metoda de administrare parenterală. Astfel, la injectarea subcutanată perioada de latență constituie 30-40 minute, intramusculară 10-15 minute, iar în cea intravenoasă este aproape nulă. Eficacitatea unui medicament administrat pe cale orală, este, de regulă, mai redusă decât la administrarea parenterală. Valoarea dozelor, de asemenea, variază în funcție de calea de administrare. Doza aceluiași medicament, administrat subcutanat este de 3 ori, iar pe cale intravenoasă de 6 ori mai mică decât pe cale bucală. Deci, doza medicamentului trebuie adaptată căii de administrare.

Stările patologice

Fiecare boală modulează specific efectul farmacologic al medicamentelor. Procesele patologice care afectează diversele organe sau sisteme de organe generează modificări de ordin farmacocinetic, cu consecințe asupra efectelor farmacodinamice. Astfel, bolile renale afectează direct excreția medicamentelor, bolile hepatice metabolismul lor, afecțiunile cardiovasculare transportul și indirect, metabolismul și eliminarea.

Importanța stării bolnavului

Diverse boli principale și asociate pot modifica considerabil toleranța preparatului și activitatea lui terapeutică. Frecvența reacțiilor nedorite și posibilitatea intoxicației acute considerabil crește la bolnavii slăbiți, cașectizați și dehidratați, pentru care dozele majorității preparatelor este necesar de a le micșora de 1,5-2 ori. Sensibilitatea înaltă la preparatele cu acțiune inhibitoare (stupefianțele, neurolepticele, adrenoliticele, ganglioliticele etc.) manifestă bolnavii în stare de șoc hemoragic, cu boala combustională și actinică, sepsis, după intervenții chirurgicale complexe, traume craniocerebrale. Astfel de bolnavi posedă reactivitate modificată și la substanțele cu caracter stimulator (vasoconstrictoare, cardiostimulatoare etc.). Acțiunea lor poate fi diminuată, contribuie la epuizarea funcțiilor sau manifestă efect paradoxal. Echilibrarea deficitului de volum circulator (stoparea hemoragiei, înălturarea dehidratării), de regulă, restabilesc acțiunea terapeutică a acestor remedii și permite micșorarea dozelor, evitarea complicațiilor periculoase.

Bolile acute și cronice ale ficatului și rinichilor pot încetini considerabil eliminarea remediorum medicamentoase și măresc frecvența reacțiilor nedorite, mai ales, la administrarea repetată a preparatelor. Alegerea și dozarea medicamentelor acestor bolnavi trebuie să fie extrem de precaută. Acțiunea curativă și toxică a unor medicamente, de exemplu, a glicozidelor cardiace, antiaritmice, depinde esențial de starea balanței electrolitice. Hipopotasemia, care deseori apare în vomă incoercibilă (hiperemee), diaree, sudorație puternică (temperatură înaltă), la utilizarea diureticelor, brusc sporește pericolul intoxicației acute cu astfel de preparate. Precauție mare se necesită la alegerea medicamentelor pentru bolnavii cu afecțiuni alergice crește riscul apariției reacțiilor hiperimune la multe substanțe farmacologice.

Gradul și chiar caracterul acțiunii multor substanțe psihotrope într-o mare măsură depinde de starea psihoemoțională a pacientului la momentul dat și particularitățile psihologice ale personalității lui.

Se pot prezenta multe alte exemple ale influenței „factorilor interni”, adică a stării bolnavului asupra farmacodinamiei și farmacocineticii preparatelor. În alegerea rațională a grupeii de preparate farmacologice și a medicamentului concret pentru bolnavul dat, un ajutor semnificativ i se atribuie instrucțiunilor și ghidurilor medicamentoase respective.

Mediul

Condițiile mediului în care se găsește pacientul, pot modifica finalmente efectele unor medicamente. Lumina, zgomotul, frigul măresc toxicitatea multor medicamente, în primul rând al celor ce excită. De exemplu, efectul convulsivant al insulinei se instalează mai ușor în cazul temperaturii crescute a mediului.

În condiții de zgomot, vibrații, trepidății eficacitatea preparatelor psihotrope (tranchilizantele, neurolepticele, sedativele, anticonvulsivantele) se reduce considerabil, în timp ce psihostimulantele induc stări de agitație sau chiar convulsii.

Factorii psihologici

Modul în care a fost recomandat medicamentul, personalitatea celui care l-a prescris, aspectul medicamentului și chiar calea de administrare, contribuie la sporirea încrederii pacientului în tratamentul aplicat. Încrederea este factorul psihologic, care lărgeste sau limitează eficacitatea medicamentelor.

El generează așa-numitul „efect placebo”. Placebo este un pseudomedicament, un mijloc terapeutic fals, simulat, inactiv prin el însuși, dar cu încărcătură psihologică, fără acțiune specifică și eficacitate proprie într-o anumită boală, folosit pentru producerea unui efect util pe cale psihologică.

Inițial placebo și medicamentul nou de referință exercită efecte similare, adică se manifestă factorul psihologic al placebo. Fiind întrebunțat un timp îndelungat, placebo își epuizează activitatea, în timp ce medicamentul adevărat continuă să-și manifeste proprietățile farmacologice.

2.5. Noțiuni de farmacogenetică

Este cunoscut faptul, că unul și același medicament provoacă efecte neunivoce de ordin cantitativ și calitativ la diferite persoane, dovadă a sensibilității individuale față de medicamente și alți xenobiotici.

Influența eredității asupra reactivității organismului la factorii chimici ai mediului a fost constatată demult, însă numai în anul 1960 al secolului trecut s-a început elaborarea problemei în cadrul farmacogeneticii. Astfel, a apărut o direcție nouă în farmacologie — *farmacogenetica*, care studiază importanța factorilor ereditari în realizarea reacției organismului la medicamente.

Actualmente este stabilit, că toxicitatea înaltă neobișnuită a unui șir de medicamente pentru unele persoane este condiționată de blocul sau de căderea (în rezultatul mutației) a unor gene responsabile de sinteza enzimelor, biotransformării acestor

preparate colinesterazei plasmatice, fosfatazei acide sau G-6-PDH eritrocitare, catalazei sanguine etc.

În urma deficitului sau lipsei a astfel de enzime brusc încetinește inactivarea multor preparate însă destul de selectiv (efectele secundare și toxice apar anume de la aceea grupă de preparate, care se inactivează de această enzimă). Astfel, drept consecință a deficitului de pseudocolinesterază plasmatică se reține brusc inactivarea medicamentelor în sânge (procaina, suxametoniu etc.), deficitul enzimelor acetilatoare hepatice creează condiții pentru manifestările toxice a multor remedii chimioterapice și unor preparate din alte grupe (izoniazida și analogii, sulfamidele, diazolina, procainamida etc.).

Între locuitorii diferitelor țări, în care populația multe secole a suferit de malarie, este destul de răspândit deficitul de (G-6-PDH) în eritrocite. Ca urmare scade brusc rezistența acestora la methemoglobinogenază (suferă transportul oxigenului de către eritrocite) și hemoliză. Anemie hemolitică periculoasă pot provoca salicilații, sulfonii, multe antimalarice: nitrofurani, cloramfenicolul etc.

Uneori fenotipul modificat (enzimopatia) se dovedește a fi destul de răspândit și durabil fixat în grupele rasiale de oameni. De exemplu, după capacitatea de acetilare în ficat remediile antituberculoase din grupa izoniazidei pacienții pot fi repartizați în „acetilatori rapizi” și „acetilatori lenti”. Primii predomină între chinezi, eschimoși, coreeni – ei mai dificil se supun tratamentului tuberculozei cu izoniazidă și mai frecvent suportă hepatite provocate de preparat. Bolnavii grupului doi predomină între populația țărilor africane și latinoamericane – ei se tratează eficient cu izoniazidă, însă mai frecvent reacționează la preparat cu polineurită, reacții alergice și alte manifestări toxice tipice.

În cazul bolilor ereditare (enzimopatii genetice) eficacitatea medicamentelor poate crește sau, dimpotrivă, se poate reduce (toleranța ereditară). Pot surveni reacții atipice sub formă de sporire marcată a toxicității substanțelor sau acutizarea maladiei ereditare în stadiul de remisie. Deprimarea activității unor enzime de metabolizare a medicamentelor, cauzată de boli genetice, duce la intensificarea acțiunii farmacologice și creșterea toxicității medicamentelor. Spre exemplu, insuficiența genetică a hidroxilazelor de tip mixt reduce intensitatea și modifică metabolismul fenitinei, anticoagulantelor indirecte.

Obiectivele de bază ale farmacogeneticii se formulează astfel:

1. Dezvăluirea mecanismelor transmiterii din generație în generație a particularităților individuale ale reactivității organismului către medicamente
2. Elucidarea repercusiunilor funcțiilor alterate ale enzimelor, care participă în metabolismul medicamentelor.
3. Perfecționarea metodelor de depistare a persoanelor purtătoare de enzime atipice ale biotransformării preparatelor.
4. Elaborarea metodelor de profilaxie și tratament ale reacțiilor neobișnuite la medicamente cauzate de factorii genetici.

Actualmente sunt cunoscute multiple mutații (aparțin bruscă într-un organism

a unui caracter genetic nou), care determină reacții patologice la administrarea medicamentelor (vezi tab. 9).

Tabelul 9

Reacții patologice la medicamente determinate genetic

<i>Indicele genetic</i>	<i>Medicamentul declanșator</i>	<i>Reacția patologică</i>
Insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenazei	Primachina, preparate sulfanzamide ș.a. (în total circa 30 de medicamente)	Hemoliza eritrocitelor
Acetilare lentă	Izoniazida, hidranicina, sulfadimedina etc.	Reacțiile adverse caracteristice pentru fiecare preparat
Hipersensibilitate față de ditiilmă (colinesterază atipică)	Suxametoniu	Asfixie îndelungată
Insuficiența methemoglobinereductazei	Diafenilsulfon, osingalină, primachină	Cianoză
Creșterea tensiunii intraoculare după administrarea glucocorticoizilor	Utilizarea topică (ochi) a glucocorticoizilor	Creșterea tensiunii intraoculare
Hemoglobine instabile (unele)	Oxidant	Hemoliza eritrocitelor
Hipertermie malignă	Anestezice generale	Hipertermie
Insuficiența hidroxilării fenitoinei	Fenitona	Ataxie, nistagm

Cunoașterea originii genetice a sensibilității individuale față de substanțele medicamentoase permite determinarea posologiei optime a preparatului pentru fiecare pacient și elaborarea programelor farmacoterapiei eficiente și inofensive

2.6. Noțiuni de cronofarmacologie

Acțiunea medicamentelor depinde în mare măsură de fazele bioritmului. Ritmul biologic prezintă oscilarea intensității sau vitezei proceselor biologice, care survin la intervale de timp aproximativ egale. În funcție de durata perioadei (intervalul dintre două cicluri limitrofe similare) se disting mai multe tipuri de ritmuri: cu frecvență înaltă (mai puțin de 0,5 ore), cu frecvență medie (de la 0,5 ore până la 3 zile), cu frecvență mică (de la câteva săptămâni, luni până la un an). Domeniul medicinei, în care se descriu legăturile acțiunii medicamentelor asupra organismului în concordanță cu activitatea lui ritmică și influența preparatelor asupra ritmurilor biologice se numește *cronofarmacologie*. Variațiilor ritmice sunt supuse atât procesele farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase, cât și cele farmacodinamice.

În ultimele decenii s-a stabilit, că evoluția proceselor fiziologice și biochimice nyctemerale (ritmurile circadiene) poate influența considerabil acțiunea terapeutică și frecvența reacțiilor nedorite ale medicamentelor, eficacitatea procedurilor fizioterapeutice, radioterapiei, acupuncturii etc. În privința medicamentelor, cu studiul acestui fenomen se ocupă cronofarmacologia.

În experimente s-a demonstrat, că activitatea specifică și toxicitatea multor remedii neurotrope, cardiovascular, hormonale, antitumorale și toxice la administrarea lor în diferit timp, pe parcursul a douăzeci și patru ore se pot deosebi de 1,5-2 și chiar de 5-10 ori. La baza acestor diferențe se află oscilațiile circadiene ale secreției glandelor endocrine, conținutului și vitezei metabolismului și mediatorilor cerebrali, activității multor procese enzimactice, inclusiv a biotransformării medicamentelor, vitezei diviziunii celulare etc.

În funcție de timpul zilei, acțiunea substanțelor se poate modifica nu numai cantitativ, dar uneori și calitativ. În majoritatea cazurilor, efectul cel mai pronunțat al substanțelor se observă în perioada de activitate maximă (la oameni în timpul zilei, la animalele nocturne în timpul nopții). Astfel, la om remediu analgezic morfina este mai activ la începutul jumătății a doua a zilei decât dimineața timpuriu sau noaptea. S-au depistat oscilații nictemerale (circadiene) și în producerea peptidelor endogene cu activitate analgezică (enkefaline și endorfine). În angorul pectoral nitroglicerina este mai eficientă în orele matinale, decât în a doua jumătate a zilei.

În funcție de periodismul nictemeral se modifică esențial și toxicitatea substanțelor. Astfel, în experimente pe animale în perioade diferite ale zilei, efectul letal al fenobarbitalului în doză toxică oscilează (variază) de la 0 până la 100%.

Parametrii farmacocinetici, de asemenea, depind de ritmurile circadiene. De exemplu, absorbția preparatului antimicrobic grizeofulvina la om este maximă, aproximativ la orele 12 ziua. Pe parcursul a 24 de ore se modifică intensitatea metabolismului (de exemplu, a hexobarbitalului). Esențial în dependență de timpul zilei, se modifică funcția renală și capacitatea lor de a elimina remediile farmacologice.

De exemplu, s-a demonstrat, că fenamina la om în cantități mari se elimină de rinichi dimineața timpuriu, ce probabil este legat de oscilațiile pH-ului urinei. Preparatele de litiu la administrarea internă, se elimină în cantități mai mici noaptea decât în timpul zilei.

Astfel, farmacodinamia și farmacocinetica depind de periodismul nictemeral. Totodată trebuie de avut în vedere, că însăși medicamentele pot influența faza și amplitudinea ritmului circadian. De asemenea, trebuie de avut în vedere, că rezultatul interacțiunii medicamentelor cu organismul, în diferit timp al zilei, se poate modifica în diverse maladii și stări patologice.

Deși, volumul cunoștințelor în domeniul cronofarmacologiei este destul de limitat, importanța acestor date pentru dozarea rațională a medicamentelor, în funcție de timpul administrării lor nu provoacă dubii. Este cunoscut, că pentru funcții fiziologice o anumită importanță posedă, de asemenea, ritmurile sezoniere, ce evident, se manifestă și asupra efectelor preparatelor farmacologice. Ritmul nictemeral al indicatorilor funcționali și biochimici de bază la om este studiat insuficient. Acest fenomen biologic este important nu numai teoretic, dar și pentru practica farmacoterapiei. Elaborarea multor aspecte ale cronofarmacologiei își așteaptă cercetătorii săi.

Unele procese fiziologice înregistrează variații semnificative pe parcursul celor 24 de ore. Absorbția, metabolizarea, excreția, potența, durata acțiunii, toxicitatea și alți indici farmacocinetici și farmacodinamici sunt influențate de ritmurile biologice. Modificarea proprietăților farmacologice ale medicamentelor în dependență de

ritmurile biologice a devenit obiectul de studiu al unei discipline speciale „Cronofarmacologia”.

Compartimentele de bază ale cronofarmacologiei sunt următoarele:

1. **Cronofarmacocinetica** studiază variațiile ritmice ale soartei medicamentului în organism, adică modificările ritmice ale absorbției, distribuției, biotransformării și excreției preparatelor.
2. **Cronostezi**a descrie schimbările sensibilității organismului față de medicamente în dependență de activitatea lui ritmică.
3. **Cronergia** studiază oscilațiile ritmice ale intensității și duratei efectului farmacologic în concordanță cu variațiile fazelor bioritmului.
4. **Cronodinamia** are ca obiect de studiu mecanismele modificării efectelor farmacologice în dependență de timpul lor de apariție.

Din cele expuse, se conturează două principii esențiale în utilizarea medicamentelor:

- Doza optimă a preparatului trebuie să coincidă cu perioada evaluării maxime a procesului patologic.
- Timpul administrării medicamentelor se va determina în baza studierii bioritmului concret (cronoterapia individuală).

2.7. Tipurile de acțiuni și efecte ale medicamentelor

Determinarea mecanismului de acțiune a medicamentelor la nivelul celular și molecular, alcătuiește un compartiment important al farmacodinamiei, însă aceasta este absolut insuficient pentru caracterizarea unui preparat sau al grupeii de preparate. Pentru clinică nu mai puțin importantă este cunoașterea asupra căror sisteme fiziologice și verigilor lor este îndreptată acțiunea preparatului, adică efectele farmacologice la nivelul sistemice. De exemplu, remediul antihipertensiv (scade tensiunea arterială) este destinat tratamentului bolii hipertensive.

Rezultatul final identic (hipotensiune) se poate atinge în urma:

- a) scăderii tonusului excitației reflectorii a centrului vasomotor,
- b) inhibării transiterii impulsurilor în ganglionii simpatici sau de la terminajurile fibrelor simpatiche la elementele musculaturii netede vasculare,
- c) diminuării minut volumului cardiac,
- d) micșorării volumului de sânge circulator,
- e) reducerii reactivității musculaturii netede vasculare la mediatori și factorii umorali vasoconstrictori;
- f) unui șir de alte mecanisme.

Obiectivul de bază a farmacodinamiei este caracterizarea multilaterală a acțiunii preparatelor asupra diferitelor mecanisme fiziologice de reglare și susținere a funcției date (susținerea TA în exemplul de mai sus). Rezolvarea ei permite de a formula indicațiile precise pentru administrarea substanței medicamentoase, în ce stadiu și forme ale bolii hipertensive se va administra, cu ce e rațional de a combina, ce complicații pot surveni etc.

În fine, pentru clinică este important de a cunoaște cum influențează preparatul antihipertensiv asupra circulației renale și funcției excretorii a rinichilor, dacă nu

sporește coagulabilitatea sângelui, dacă nu și în care direcție modifică circulația coronariană și cerebrală etc. Clarificarea și descrierea acestor și altor caracteristici ale preparatului, de asemenea, este sarcina farmacodinamiei.

Descrierea tipurilor de acțiune a substanțelor medicamentoase include noțiuni și terminologia, care pe larg se utilizează la perfectarea metodelor de administrare a medicamentelor

Acțiune medicamentoasă prezintă totalitatea reacțiilor organismului înstălate în urma contactului cu medicamentul. Drept consecință survin modificări fiziologice și biochimice, denumite efecte farmacologice. Este incorectă folosirea termenilor de acțiune și efect medicamentos în calitate de sinonime. Astfel, *acțiunea medicamentului* este modificarea inițială și launtrică produsă de interacțiunea medicament – celulă (reacția farmacologică primară), pe când *efectul medicamentos* este rezultatul acțiunii preparatului, ca răspuns la alte niveluri și corespunde modificărilor produse ulterior, datorită acțiunii medicamentului.

După caracteristicile pe care le prezintă, acțiunile sunt grupate în mai multe categorii.

I. Locală (topică)

II. Resorbtivă (generală)

- 2.1 Directă. 2.2 Indirectă. 2.3 Principală. 2.4 Secundară. 2.5 Reversibilă.
2.6 Irreversibilă. 2.7 Selectivă. 2.8 Neselectivă.

III. Reflectorie

I. Acțiunea locală se manifestă și se limitează la nivelul locului de administrare a medicamentului, rezultând din contactul direct al preparatului cu țesuturile. Acțiunea topică este caracteristică pentru unguente, paste, linimente, pudre, spălături, irigații, aplicații, colutorii, colire etc. Unele medicamente pot fi absorbite în patul sanguin la administrarea lor locală.

Deosebit de larg acțiunea locală a medicamentelor se utilizează în dermatologie, chirurgie, oftalmologie, stomatologie ș.a. Însă este necesar de a avea în vedere, că noțiunea „acțiune locală” este relativă, deoarece o oarecare cantitate de preparat întotdeauna se absoarbe prin pielea afectată sau neafectată, mucoase și pătrunde în sânge, influențând organismul în întregime. Despre aceasta trebuie de ținut minte, deoarece sunt cunoscute cazuri de intoxicație cu preparate administrate, în scopul tratamentului local.

Mai intensiv absorbția poate avea loc la copii, de asemenea, din porțiunile cu piele subțire la adulți – regiunile inghinale, fosele axilare, gâtul. Într-o măsură și mai mare absorbția este posibilă la aplicarea medicamentelor pe mucoase, introducerea lor în canalele plăgilor și cavități (peritoneală, pleurală, uterină, bucală, nasofaringeană).

În practica stomatologică acest tip de acțiune se utilizează pe larg în tratamentul bolilor mucoasei bucale, pulpei dentare, țesutului parodontului (procesele ulcero-necrotice). De exemplu, în stomatita ulceroasă se poate folosi soluția uleioasă de anestezină (benzocaină). Preparatul provoacă anestezia țesuturilor, adică reduce sensibilitatea lor, acționând terminațiunile nervoase sensibile (legându-se cu mem-

branele lor). Cu scopul îmbunătățirii epitelizării ulcerelor, topic se utilizează soluție uleioasă a vitaminei A acrit, ulei de cătină albă. Pentru reducerea edemului țesuturilor cavității bucale în stomatitele inflamatorii și alergice se pot folosi preparatele astringente, unguente cu glucocorticoizi și remedii antiinflamatorii nesteroidiene. Aceste preparate, utilizate sub formă de unguente, comprese, manifestă acțiune antiinflamatoare. Deși nu se exclude și efectul resorbtiv, acțiunea locală în cazul dat este principală. Însă acțiunea locală poate fi secundară, nedorită. De exemplu, de regulă, în căile de administrare concentrația preparatului este foarte înaltă, fapt ce nu exclude efectul secundar topic.

Utilizarea internă a preparatelor antimicrobiene din grupa penicilinelor (oxacilină, ampicilină) în inflamația glandelor salivare poate provoca iritarea mucoasei bucale (inclusiv a limbii) și apariția glositei ("limbă penicilinică").

II Acțiunea generală (resorbtivă ~ absorbție, resorbție) se instalează după reabsorbția medicamentului administrat pe diferite căi și transportarea lui la nivelul unor organe sau țesuturi, unde declanșează reacții cu caracter general. Spre exemplu, anestezicele generale, neurolepticele, glicozidele cardiace etc.

Acțiunea directă se datorează acțiunii nemijlocite a medicamentului asupra substratului reactiv. De exemplu, glicozidele cardiace, strofantina, digoxina măresc contractilitatea cordului, acționând nemijlocit asupra miocardului.

Acțiunea indirectă se declanșează în urma modificării funcției organelor cu care preparatul nu a contactat direct. De exemplu, glicozidele cardiace, strofantina etc. acționând direct asupra inimii îmbunătățesc hemodinamia la bolnavii cu insuficiență cardiacă, micșorează fenomenele de stază în țesuturi, măresc diureza, înălbățesc edemele etc., datorită intensificării funcției de pompă a miocardului, dar nu prin influența directă asupra organelor. Ultimii ani noțiunile de acțiune directă și indirectă dispar din uz, deoarece acțiunea directă este numai formarea complexului medicament-substrat, iar toate efectele sunt secundare sau indirecte.

Acțiunea principală se manifestă prin instalarea efectului curativ principal al medicamentului. Spre exemplu, clonidina micșorează tensiunea arterială, morfina înălbățește durerea, iar dikfenacul inhibă procesele inflamatorii.

Acțiunea secundară se face resimțită, de regulă, concomitent cu cea principală, însă ea nu este necesară în cadrul tratamentului maladiei în cauză. De exemplu, clonidina, pe lângă micșorarea tensiunii arteriale provoacă uscăciunea mucoasei bucale. Acțiunea principală a morfinei este cea analgezică, iar secundară - constipație.

Acțiunea principală și secundară sunt noțiuni relative. Nu toate efectele secundare sunt nedorite. De exemplu, preparatul antialergic (acțiunea principală) difenhidramina (Dimedrolul) posedă acțiune secundară - inhibarea sistemului nervos central, provocând somnolență. Acest efect secundar limitează folosirea preparatului în alergii de conducători auto, deoarece scade atenția, viteza răspunsului reflexor.

Otodată unui pacient utilizează difenhidramina ca hipnotic, adică efectul secundar al preparatului în cazul dat devine principal. Nitriții sunt capabili să coboare tensiunea arterială și să mărească circulația coronariană. De aceea ele se utilizează pentru profilaxia spasmului vaselor coronariene (acțiunea principală). În hematii nitriții cauzează apariția methemoglobinei (efect secundar). Efectul secundar al nitri-

plor devine principal în cazul profilaxiei și tratamentului intoxicațiilor cu cianuri (methemoglobina leagă durabil cianurile), iar principala (dilatarea vaselor) devine secundară.

Alt exemplu utilizarea soluției glicerolice de lanină pentru badionarea gingivilor în inflamații provoacă la locul aplicării acțiune astringentă - coagularea incompletă a proteinei mucoasei bucale, vasoconstricție, reducerea edemului și formarea peliculei, care protejează receptorii mucoasei de iritare. În inflamația mai profundă a gingivilor, mai înainte se folosea resorcina, care la locul aplicării manifestă acțiune cauterizantă și cheratolitică. Acțiunea cauterizantă reprezintă coagularea proteică completă cu caracter ireversibil. Dacă în cazul descris gingivita este însoțită de durere pronunțată, atunci pe mucoasă se poate aplica benzocaina în soluție uleioasă. În acest caz sensibilitatea la durere se va micșora datorită acțiunii selective a preparatului la nivelul receptorilor nervoși sensibili. Prin urmare, acțiunea locală se poate manifesta în diferitele variante (astringentă, cauterizantă, anestezică etc.) Ea poate fi reversibilă (astringentă) și ireversibilă (cauterizantă), selectivă (anestezică) și nesectivă (astringentă, când se reduce sensibilitatea fără influența selectivă a receptorilor). Acțiunea locală este foarte importantă pentru intervențiile medicamentoase în practica stomatologică.

Alt exemplu, fenitoina (difenina) posedă ca acțiune principală sau curativă, prevenirea acceselor de convulsii în epilepsie (se utilizează cu anii). În neori în aceste condiții apare ca efect secundar gingivita hiperplastică. Însă această influență asupra gingivilor poate fi utilizată în stomatologie pentru accelerarea regenerării și cicatrizării în alectarea mucoasei bucale, în special în gingivita atrofică, astfel acțiunea secundară devenind principală.

Acțiunea reversibilă se caracterizează prin restabilirea completă a funcției organului după eliminarea preparatului din organism (*de exemplu*, anesteticele).

Acțiunea ireversibilă se caracterizează prin tulburarea funcției, structurii organului sau substratului endogen după eliminarea preparatului din organism (*de exemplu*, anticolinesterazicele fosfororganice inactivează complet colinesteraza).

Acțiunea electivă (specifică) se manifestă asupra unui organ, sistem sau asupra unor agenți patogeni, imprimând caracterele specifice ale unui medicament sau a unei clase de medicamente. *De exemplu*, glicozidele cardiace exercită acțiune înalt selectivă asupra miocardului, manifestând acțiune cardiotonică, angiotenzina - asupra peretelui vascular, măbind tensiunea arterială, oxitocina - asupra uterului, sporind contractilitatea lui etc. Cu cât electivitatea este mai pronunțată, cu atât preparatul se consideră mai valoros.

Acțiunea nespecifică este caracteristică pentru multe medicamente, nedeosebindu-se după aspectul mecanismului intern de acțiune. (*De exemplu*, acțiunea hipnotică poate fi realizată nu numai de către somnifere, dar și de antihistaminice, tranchilizante, sedative ș.a.).

III. Acțiunea reflectorie. Unele medicamente sunt capabile să excite terminațiile nervoase senzitive ale pielii, mucoaselor, peretelui vascular. În consecință se declanșează reflexe, care modifică funcția unor organe localizate la distanță de locul receptorilor excitați. Astfel de schimbări reflexorii pot avea importanță atât curativă,

cât și patologică. Spre exemplu, la aplicarea sinapismelor pe piele reflector se ameliorează circulația sanguină pulmonară (acțiune curativă).

Stopul cardiac reflector poate surveni la excitarea căilor respiratorii de către eter. Inspirația de amoniac (în lipotimie-leșin) poate provoca excitarea reflectorie a centrului respirator. Omul revine în conștiință, funcțiile vitale importante se restabilesc (aceasta este o măsură obișnuită în practica asistenței urgente). Acțiunea reflectorie s-a manifestat în legătură cu influența local iritantă a amoniacului asupra mucoaselor căilor respiratorii. Iritarea de la veriga aferentă s-a transmis în centru și de acolo la veriga eferentă (executorie) — mușchii respiratorii. Efectul reflector este posibil nu numai la acțiunea locală, dar și resorbtivă. De exemplu, la injecția citilonului, preparatul se absoarbe în sânge, acționează receptori situați în zona sinocarotidiană, apoi de la acești receptori, impulsurile se transmit în centrul respirator — apare acțiunea reflectorie a preparatului (excitarea respirației) după resorbția lui.

În activitatea fiecărui medicament întotdeauna se poate evidenția acțiunea principală, care determină, de regulă, domeniul lui de utilizare practică. De exemplu, procaina pe larg se utilizează pentru anestezie, în operația de extracție dentară. Însă acțiunea procainei nu se limitează numai cu efectul analgezic. Preparatul, absorbindu-se, poate scădea tensiunea arterială, manifesta acțiune antiaritmică. Aspectul principal al utilizării procainei este analgezia locală. Toate celelalte părți ale acțiunii procainei, utilizate cu scopurile anesteziei în situația dată concretă, urmează a fi calificate ca secundare. Acțiune secundară extrem de nedorită va fi reacția alergică, care de asemenea poate apărea ca răspuns la administrarea procainei.

Medicul stomatolog adeseori prelucrează ulcerale infectate ale mucoasei bucale cu soluții de anestezie locală și soluții de remedii antimicrobiene. În acest caz se propune acțiunea simptomatică — micșorarea durerii și etiotropă — influența asupra germenilor maladiei.

2.8. Aspecte ale acțiunilor adverse ale medicamentelor

Noțiunea de acțiune adversă a medicamentelor este reflectată de mai mulți termeni: reacție adversă, reacție secundară, complicațiile farmacoterapiei, intoleranță medicamentoasă, alergii medicamentoase, boli cauzate de medicamente, patologii medicamentoase ș.a. Mulți autori susțin ideea, de a intra în toate reacțiile nedorite ale medicamentelor. Se recomandă de generalizat sub noțiunea universală de acțiune adversă a medicamentelor.

Medicina contemporană a atins succese importante în profilaxia și tratamentul diferitelor maladii, în multe cazuri grație existenței substanțelor medicamentoase superioare eficiente. Însă în ultimii 60 de ani numărul de complicații ale farmacoterapiei a crescut brusc. Dintre factorii care favorizează nivelul mare de complicații medicamentoase trebuie de menționat următoarele:

1. Cu dezvoltarea chimiei sintetice organice, microbiologiei industriale, numărul de medicamente eficiente și totodată potențial periculoase crește, paralel crește consumul de medicamente, calificat ca farmacomanie.
2. Răspândirea largă a autotratamentului. O bună parte de medicamente se eliberează din farmacie fără rețete.

- 3) Informarea insuficientă sau întârziată a medicilor și populației despre efectele (acțiunile) adverse ale medicamentelor. Politerapia (administrarea concomitentă a unui număr mare de medicamente)
- 4) Uneori implementarea prematură a medicamentelor în practica medicală

Conform datelor contemporane, mai mult de 20% de complicații sunt legate cu interacțiunea medicamentelor în procesul politerapiei. În timpul unui tratament spitalicesc bolnavul primește în mediu 8-14 preparate diferite, majoritatea cărora sunt policomponente. Dacă la acestea mai adăugăm, că omul contemporan sistematic folosește diferite xenobiotice (adausuri alimentare, conservanți, coloranți, cosmetice, cafeină, vanilină, pesticide etc.), care de asemenea interacționează cu medicamentele în procesele de absorbție, distribuție, metabolism, excreție, atunci sunt clare dificultățile teoretice și practice ale problemei abordate. Importanța medico-socială a ei (îmbrumizarea (poluarea) mediului ambiant și a vieții duce la sensibilizarea și mai pronunțată a populației la produsele sintezei chimice inclusiv la medicamente. Mecanismele de adaptare a omului din punct de vedere a evoluției s-au dovedit a fi nepregătite la așa înconjurare sintetică masivă.

Cu asistență stomatologică sunt cuprinse contingente vaste de populație care deopotrivă cu tratamentul la medicul stomatolog adeseori utilizează medicamente prescrise de internist, neuropatolog și de medici de alte specialități. De aceea stomatologul trebuie să fie bine informat despre acțiunile adverse celor mai variate remedii medicamentoase. În cavitatea bucală are loc primul contact al medicamentului cu organismul, dacă preparatul este administrat peroral (intern). Unele medicamente parțial se elimină prin mucoasa bucală. Toate acestea pot duce la manifestarea efectului advers al preparatelor medicamentoase, ce va necesita ajutorul medicilor stomatologi, care trebuie să determine corect diagnoza și să indice tratamentul. La aceasta stomatologul trebuie să țină minte despre aceea, că preparatele administrate de dânsul pot interacționa cu medicamentele pe care bolnavul deja le utilizează adeseori influențând activitatea și toxicitatea lor. De regulă, efectul advers se manifestă cu simptome de afectare a mucoasei bucale și țesuturilor din regiunea maxilofacială. Astfel, gingivita hiperplastică se observă la utilizarea îndelungată a preparatelor anticonvulsivante (mai ales a fenitinei și valproatului de sodiu), xerostomia adeseori apare la folosirea antidepressivelor, colinoblocanților, antihistaminicelor, neurolepticilor de asemenea, a clonidinei, hipersalivarea se observă la administrarea colinomimeticeleor reserpinei, sudorii de potasiu, acidul clorhidric și sucii gastrici provoacă abraziunea patologică a smalțului dentar, cauza hemogeniei gingivale spontane poate fi utilizarea anticoagulantelor cu acțiune indirectă etc. Stomatologul trebuie să diferențieze manifestarea efectului advers în regiunea maxilofacială de alte afecțiuni stomatologice, cu simptomatologie asemănătoare și să acorde pacientului ajutorul necesar la momentul oportun.

Elele expuse sunt dovadă directă a necesității pregătirii profesionale înainte a medicului stomatolog, a cunoașterii profunde de el a bazelor farmacologiei și farmacoterapiei.

Compartimentul farmacologiei generale care studiază efectele adverse sau efectele secundare ale medicamentelor poartă denumirea de farmacotoxicologie

Reacțiile adverse sunt reacții nedorite, dăunătoare, cel mai adesea imprevizibile, pe care le pot produce medicamentele, utilizate în doze terapeutice, concomitent cu efectele terapeutice favorabile.

Farmacotoxicologia trebuie deosebită de toxicologie, știința care studiază efectele utilizării substanțelor, inclusiv ale medicamentelor în doze mari (toxice) ce produc intoxicații.

Frecvența reacțiilor adverse la medicamente este estimată la circa 15% în condiții de spitalizare, fiind mai mare la copii, bătrâni și femei. Medicamentele responsabile de cele mai frecvente reacții adverse sunt contraceptivele orale estro-progestative, antibioticele (în special beta-lactamele) și chimioterapicele antimicrobiene sintetice (izoniazidă, cotrimoxazol, nitrofurantoină), medicamentele cu acțiune asupra sistemului nervos central (fenotiazine, benzodiazepine, morfinice), antiinflamatoarele nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină), unele antihipertensive (a fimetudopa, hidralazină) etc. În condițiile asocierii mai multor medicamente, riscul reacțiilor adverse crește.

Actualmente este admis faptul, că în afara medicamentelor propriu-zise pot produce reacții adverse, uneori deosebit de severe și, unii excipienți folosiți în procesul de condiționare a diferitelor forme farmaceutice (propilenglicolul folosit pentru prepararea unor soluții injectabile, poate produce colaps, în cazul unei administrări intravenoase rapide etc.).

Clasificarea complicațiilor

1. Complicațiile legate de supradozarea medicamentului
2. Complicațiile legate de acțiunea secundară și proprietățile toxice ale preparatului.
3. Reacțiile adverse dismorfogene.
4. Reacțiile adverse mutagene.
5. Reacțiile adverse cancerogene.
6. Reacțiile adverse de tip alergic.
7. Complicațiile farmacoterapiei de diminuarea reacțiilor imense ale organismului
8. Toleranța
9. Dependența medicamentoasă (farmacodependența).
10. Reacțiile adverse sau sindromurile legate de suspendarea bruscă a administrării medicamentelor.

Complicațiile legate de supradozarea medicamentului

Supradozare este absolută (administrarea unei doze foarte mari) și relativă (doză terapeutică, iar concentrația în sânge și celule este prea mare, legată de particularitățile farmacocineticii preparatului la bolnavul dat).

Supradozarea absolută poate fi accidentală sau intenționată, cu scop de suicid. Supradozarea relativă poate avea loc în una din următoarele cauze: dereglarea biotransformării (în bolile ficatului); enzimopatii (insuficiența activității sau lipsa enzimelor); toxicitatea intrinsecă mare asociată unui indice terapeutic mic

(exemplu, glicozide tonocardice, antibiotice aminoglicozidice etc.), administrarea concomitentă a mai multor medicamente, între care pot apare interacțiuni medicamentoase, reactivitatea individuală, prezența unor stări patologice (exemplu, insuficiență renală, miocardică). Sporirea toxicității glicozidelor tonocardice pe fondalul hipokaliemiei provocată de diuretice, adrenomimeticele pe fondalul inhibitoarelor MAO-zei, alimentelor bogate în tirozină și a , aminoacizii, predecesorii ai catecolaminelor.

Complicațiile legate de efectele secundare și proprietățile toxice ale preparatului

Astfel de complicații se întâlnesc mai frecvent la persoanele cu funcția dereglată a anumitor organe și sisteme. În maladiile ficatului, rinichilor, cordului, vaselor, SNC, ateroscleroză etc., utilizarea substanțelor medicamentoase poate fi însoțită de reacții secundare din partea acestor organe. Aceste complicații apar de regulă, la administrarea îndelungată a medicamentelor și se manifestă nu la toți bolnavii.

În dependență de sistemul sau organul inclus în acțiunea secundară a preparatului sau agentului chimic, se deosebesc următoarele forme de acțiune toxică a medicamentelor.

Acțiunea neurotoxică După cum se știe, țesutul nervos este cel mai perfect țesut din organism și este superior sensibil la acțiunea diferitelor substanțe chimice. Preparatele, care rău pătrund prin bariera hematoencefalică, într-o măsură mică influențează toxic asupra SNC, însă în procesele patologice, permeabilitatea barierei crește și de aceea practic majoritatea medicamentelor pot într-o măsură anumită să afecteze SNC. Medicamentele, penetrând prin bariera hematoencefalică, pot provoca modificări funcționale și morfologice ale sistemului nervos (distrofie, distrucția fibrelor nervoase, a neuronilor).

Deregările funcționale pot să se manifeste prin excitare sau inhibiție. Excitare până la convulsii pot provoca analepticele (bemegrid, C O₂), injectarea intravenoasă a derivaților pirazonului, la supradozarea anesteziicelor locale, unor colinoblocanți, anticolinesterazice etc. Inhibiție excesivă atât după durată cât și după grad pot provoca hipnoticele, neurolepticele, tranchilizantele, anesteziicele generale, reserpină, analgezicele opioide etc.

Preparatele care penetrează bariera hematoencefalică pot afecta capacitatea de muncă, provoca cefalee, vertij, stare de inhibiție psihică etc. Unele grupe de medicamente provoacă complicații mai specifice. Astfel, la administrarea îndelungată a neurolepticilor evoluează parkinsonismul, tranchilizantelor - tulburări ale mersului (ataxie) și depresie, excitantelor - insomnie etc. Influențarea de către medicamente a fibrelor și celulelor nervoase poate duce la modificări distrofice și chiar moartea lor. Astfel, antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.) pot afecta nervul acusticovestibular, derivații 8-oxichinolinei (enteroseptol, meksaform etc.) - neurita nervului optic, acidul nalidixic poate provoca creșterea presiunii intracraniene și edemul nervului optic.

Acțiunea hepatotoxică Ficatul este organul de bază, unde are loc biotransformarea substanțelor care pătrund în organism, atât pe cale enterală, cât și parenterală. Particularitățile anatomofiziologice ale ficatului fac acest organ deosebit de vulne-

rabil la acțiunea majorității substanțelor medicamentoase. Ficatul va suferi mai ales, dacă preparatul se concentrează și se menține în hepatocite timp îndelungat. Fundamentul manifestării hepatotoxicității. Proprietăți hepatotoxice posedă următoarele preparate: alcoolul etilic, anestezicele generale (clorofomul, florotanul, eterul), compuși arsenului, mercurului, unele antibiotice (tetraciclina, streptomicina etc.), citostaticele, anidiabeticele perorale, acetaminofenul și multe altele. Actualmente sunt cunoscute peste 200 de preparate, care acționează nefavorabil asupra ficatului. Clinic acțiunea hepatotoxică poate să se manifeste cu hepatomegalie, icter, sporirea activității transaminazelor sau să se termine cu atrofie acută.

Acțiunea nefrotoxică Rinichii, deopotrivă cu ficatul, sunt organe de bază în inactivarea și excreția substanțelor medicamentoase și a metabolizilor lor. Prin rinichi trece până la 25% a minut volumului de sânge și, respectiv, o cantitate mare de substanțe dizolvate în el. Prin urmare, acțiunea medicamentelor și a metabolizilor lor asupra vaselor sanguine și asupra elementelor parenchimului renal se manifestă destul de intensiv.

Tabloul clinic al nefrotoxicității mult depinde de locul afectării. Lezarea vaselor renale este însoțită de hipertensiune arterială, iar a glomerulelor prin proteinurie. Lezarea puternică a tubilor renali duce la oligurie, anurie și insuficiența renală acută. Acțiune nefrotoxică pot provoca antibioticele aminoglicozidice (streptomicina, gentamicina, neomicina etc.), compuși mercurului, arsenului, acetaminofenul, fenacetina, sulfamidele, fenilbutazona, antiinflamatoarele nesteroidice etc.

Acțiunea ulcerogenă (ulcus nișă) Majoritatea medicamentelor se administrează intern (perorale) și acționează asupra mucoasei bucale și tractului gastrointestinal. În acest caz, substanțele medicamentoase pot irita mucoasa, stimula secreția sucului gastric și acidului clorhidric, dereglea sinteza prostaglandinelor, care influențează trofica țesutului tractului gastrointestinal, inhiba formarea mucusului de protecție, încetini procesul de regenerare fiziologică a epitelului mucoasei gastroduodenale. Toate acestea pot servi ca temelie a acțiunii ulcerogene, contribuind la formarea ulcerajilor pe mucoase (exemplu, ulcerile tetraciclince ale limbii, ulcere gastrice la utilizarea acidului acetilsalicilic). Acțiunea ulcerogenă a medicamentelor se poate observa independent de calea de administrare a lor. Apariția ulcerelor gastroduodenale poate avea loc la utilizarea următoarelor preparate: fenilbutazona, indometacina și alte antiinflamatoare nesteroidice, glucocorticoizi, reserpina, citostatice ș.a.

Reacțiile adverse de tip toxic pot fi la rândul lor de trei feluri: reacții adverse dismorfogene sau teratogene, reacții adverse mutagene și reacții adverse cancerigene.

Reacțiile adverse dismorfogene

Reacțiile adverse dismorfogene constau în nașterea unor copii cu malformații, urmare a utilizării de către mamă, în timpul sarcinii, a unor substanțe medicamentoase. Este cunoscut faptul, că un număr mare de medicamente au efecte toxice asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. De aceea, trebuie evitată utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii, îndeosebi în intervalul 21-90 de zile. Pot produce reacții dismorfogene substanțele citotoxice (anticancerotoase), unele antibiotice

(tetraciclina), anticoagulante cumarinice, antiepilepticele (fenitoina induce frecvent malformații cranio-faciale). În prezent este cunoscut un număr mare de compuși, care în experimente pe animale manifestă acțiune teratogenă (teratos (grec) – monstru, monstruizitate). La ele se referă glucocorticoizii, salicilații, tetraciclina, clonidina, barbituricele, imizina, antidiabeticele perorale ș.a. Unul din exemplele cele mai nefericite de reacții adverse teratogene a fost cel al talidomidei, folosită în jurul anilor 1960 ca hipnotic și anti-anxios. Folosirea de către gravide în primul trimestru a sarcinii (21-36-a zi) a determinat nașterea a peste 10000 de copii cu o malformație caracteristică, focomelia (dezvoltarea anormală a unui sau mai multor membre, care prezintă aspectul labei de focă). Și alte multe anomalii fetale au fost asociate cu talidomida: paralizii faciale și craniene, asimetrie oculară, oftalmopiegie, microftalmic, ageneză renală, atrezie esofagiană, tetralogie Fallot. De menționat, că în experimente, nu întotdeauna se reușește de a aprecia corect teratogenitatea medicamentelor, deoarece există specificitate de specie a acestei reacții adverse și nu toate tipurile ei pot fi observate la animale.

De aceea, se recomandă cu scop profilactic de a limita maxim utilizarea substanțelor medicamentoase, mai ales în primele 8 săptămâni de graviditate.

Reacțiile adverse mutagene

Reacțiile adverse mutagene constau în apariția unor modificări permanente ale genotipului care în timp, uneori chiar după mai multe generații, pot afecta fenotipul. Acumularea în timp a unor gene mutante în celulele sexuale (spermatozoizi și ovule), explică creșterea alarmantă a bolilor genetice la om. Pot produce reacții adverse mutagene substanțele citotoxice și cele imunosupresive, unele fenotiazine, unele antiepileptice, metronidazolul, antifungicele, epoxizii, derivații organofosforici etc.

Tabelul 10

Medicamente utilizate în stomatologie, care sunt contraindicate în sarcina și în perioada alăptării

Medicament	Sarcină			Perioada alăptării
	Trimestrul I	Trimestrul II-III	La termen	
Aminoglicozide		+		
Anticoagulante orale	+		+	+
Antifibrinolitice	+	+	+	
Acidul acetilsalicilic			+	+
Atropină				+
Barbiturice		+		
Benzodiazepine		+	+	+
Cinrali drat				+
Corticosteroizi sistemici		+	+	+
Co-trimoxazol			+	
Danazol	+	+	+	+
Diflunisal				+
Entrometina				+
Etretinat (e)	+	+	+	

Gentamicină		+		
Acid mefenamic		+	+	
Metronidazol	+			+
Opiacee			+	
Fenotiazine				+
Rifampicină			+	
Sulfonamide		+	+	+
Tetraciclina		+	+	+
Antidepresive tricyclice		+	+	

După Laurence D.R., Bennet P.N. „Clinical Pharmacology” ed. A VII-a, Churchill (J-Livingstone, Edinburgh, 1997-modificat); Puiga „Farmacologie”- București, 2004, p. 634-635

Reacțiile adverse cancerigene

Reacțiile adverse cancerigene constau în inițierea sau promovarea procesului neoplazic, fenomen ce se poate realiza însă în perioade foarte lungi de timp. Sunt potențial cancerigene substanțele citostatice (în special agenții alchilanți), hidrocarburi policiclice (în special din fumul de țigară), aminele aromatice, azocoloranții, nitrozaminele (apărute de exemplu din transformarea aminofenazonei în stomac, sub influența acidului clorhidric) etc.

Astfel, nici un medicament nu poate fi considerat „sigur” din punct de vedere al reacțiilor adverse toxice. Totodată, medicamentele utilizate frecvent în stomatologie: anestezicele locale, codeina, penicilina, eritromicina etc., prezintă risc minor, chiar administrate femeilor gravide. Se recomandă însă evitarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, tetraciclinelor, benzodiazepinelor și protoxidului de azot (tab. 10).

Unele medicamente la utilizarea îndelungată pot deroga hematopoeza – manifestă hematotoxicitate. Astfel, la folosirea cloramfenicolului, fenilbutazonei, sulfamidelor uneori se observă leucopenie, la întrebunțarea preparatelor antiepileptice – anemie, cloramfenicolului și sulfamidelor – micșorarea numărului de plachete (purpura trombocitopenică) etc. Hematotoxicitatea preparatelor, de asemenea, deseori este legată de evoluția reacțiilor alergice.

Reacțiile adverse de tip alergic

Reprezintă circa 10% din totalul reacțiilor adverse și apar prin mobilizarea unor mecanisme imune. Pentru ca o reacție adversă să poată fi etichetată „de tip alergic”, aceasta trebuie să îndeplinească două deziderate:

a) să existe contact prealabil (cu S-I 4 zile anterior) cu substanța medicamentoasă,

b) să răspundă favorabil la tratamentul antialergic.

Unele medicamente pot fi haptene, să se lege în organism cu proteinele plasmatice, elementele figurate sanguine sau tisulare și să devină antigene. La apariția acestor antigene, organismul răspunde cu formarea de anticorpi. La administrarea repetată a medicamentului în organism are loc reacția antigen-anticorp și evoluează reacția alergică, care constă în apariția erupțiilor cutanate, bolii serului, edemului

Quinke, șocului anafilactic etc. Deseori reacțiile alergice se manifestă sub formă de stomatite, gingivite cheilite și pacienții se adresează mai întâi de toate la medicul stomatolog.

Mecanismul producerii reacțiilor adverse medicamentoase de tip alergic, similar proceselor alergice în general, constă în legarea covalentă a moleculei de medicament sau metabolit al acestuia de proteinele organismului, cu formarea de „conjugați”, care acționează ca antigeni. Aceștia vor activa sistemul imun, cu formarea de limfocite sensibilizate și imunoglobuline. În momentul în care concentrația imunoglobulinelor este suficient de mare, în general la circa 2 săptămâni de la primul contact cu antigenul, orice nouă reîntâlnire cu acesta, poate declanșa o reacție antigen-anticorp, cu activarea consecutivă a complementului și eliberarea de peptide citotoxice, responsabile de manifestările clinice ale reacției adverse.

Reacțiile alergice medicamentoase au adesea caracter încrucișat, apărând la toți compușii înrudiți structural. Reacțiile alergice apar mai frecvent în cazul utilizării locale a medicamentelor.

În funcție de mecanismul de producere și manifestările clinice caracteristice, reacțiile alergice sunt de patru tipuri: reacție alergică de tip I - imediat sau anafilactic, reacție alergică de tip II - citotoxice sau citolitice, reacție alergică de tip III - sau prin complexe imune și de tip IV - reacții alergice întârziate.

Reacțiile alergice de tip I - imediat sau anafilactic, apar consecutiv întâlnirii antigenului circulant cu IgE (reagine) fixate pe suprafața unor celule - mastocite, bazofile, cu eliberarea unor cantități masive de „mediatori chimici ai alergiei” - histamină, kine, leucotriene, prostaglandine, substanțe responsabile de manifestări clinice.

Acestea pot avea caracter generalizat - șocul anafilactic sau localizat - rinită sau conjunctivită seroasă, astm bronșic alergic, urticarie etc. Pot produce reacții alergice de acest tip, îndeosebi penicilinele, acidul acetilsalicilic, anestezicele locale introduse intravenos, dextranii, clorpromazina, substanțele de contrast pe bază de iod, vaccinurile, serurile, tiamina etc.

În practica stomatologică sunt semnalate cazuri de apariție a șocului anafilactic la introducerea procainei, penicinelor, lidocainei, metamisoluului, sulfamidelor, vitaminei B₁₂, serurilor, vaccinurilor ș.a.

Deseori manifestările alergice evoluează pe mucoasa bucală. Apar stomatite alergice, gingivite, glosite, edemul buzelor etc.

Reacțiile anafilactice trebuie deosebite de reacțiile numite „anafilactoides”, asemănătoare clinic celor anafilactice, dar produse nu prin mecanism imun, ci apărute secundar eliberării unor cantități mari de histamină de către medicamentele „histaminocliberatoare” - opiacee, curarizante, dextrani etc.

Reacțiile alergice de tip II, citotoxice sau citolitice, apar consecutiv întâlnirii unor imunoglobuline circulante (IgG sau IgM) cu antigeni formați, ca urmare a acțiunii unor medicamente asupra unor constituenți tisulari. Urmare a reacției antigen-anticorp, se produce liza celulelor purtătoare ale haptenei medicamentoase. Așa se produce:

- anemia hemolitică imună la peniciline, sulfonamide, rifampicină, fenacetină, chinidină, alfa-metildopa etc.

- granulocitopenie imună la peniciline, sulfonamide, amiofenazonă, fenilbutazonă, tioamide antitiroidiene;
- trombocitopenie imună la sulfonamide, rifampicină, chinină, chinidină, diuretice tiazidice, tiouracil;
- hepatită cronică activă la metildopa, fenilbutazonă, HIV, sulfonamide;
- lupus eritematos la beta-blocante, chinidină, litiu, sulfasalazină etc.

Reacțiile alergice de tip III sau prin complexe imunosolubile: presupun formarea unor complexe imune solubile între antigene și anticorpi circulanți (IgG sau IgM), complexe cu afinitate crescută pentru membranele bazele vasculare, unde se vor fixa, vor determina consecutiv activarea complementului și consecințele inflamației marcate. Manifestările clinice pot fi

- boala serului (febră, adenopatie, artralgii), indusă în special de antibiotice (peniciline, streptomycină), sulfonamide, sulfamide antidiabetice, seruri (proteina heterogenă) etc.
- leziuni renale (nefrită interstițială acută și glomerulonefrită cronică) produse de peniciline, în special meticilină.
- pneumonie cu eozinofile, produsă de PAS, sulfonamide, săruri de aur etc.
- vascularite induse de peniciline, sulfonamide, tiouracil. Un tip particular de vascularită imună reprezintă reacțiile cutanate grave de tip eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, induse uneori de sulfamide, sulfone, barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, peniciline etc.

Reacțiile alergice de tip IV, reacții întârziate sau mediate celular, se caracterizează prin lipsa anticorpilor circulanți. Manifestările sunt datorate intervenției limfocitelor sensibilizate, care eliberează linfochine, generând infiltrate monocelulare perivenuleare, a căror expresie clinică, de obicei cutanată, constă în dermatită de contact (neomicină, gentamicină), erupție maculo-papiloasă (sulfamide, barbiturice), eritem polimorf (sulfamide, peniciline, barbiturice, izoniazida, acid acetic salicilic), fotoalergie etc.

Reacțiile adverse de tip alergic pot fi favorizate de factori medicamentoși (potențial antigenic crescut, contact frecvent cu organismul), ca și factori dependenți de organism (cale de administrare, reactivitate individuală – mai mare la femei, atopie ereditară transmisă autosomal dominant).

Pentru profilaxia complicațiilor alergice este necesar de a colecționa anamneza, a nu indica preparate cu durată lungă de acțiune persoanelor predispuse la alergie, a evita utilizarea topică a antibioticelor deoarece la această cale de administrare posibilitatea alergizării organismului crește, a limita politerapia.

Complicațiile, condiționate de diminuarea reacțiilor imune ale organismului

Disbacterioza medicamentoasă și superinfecția. Sub disbacterioză se subînțelege diversele dereglări în microflora organismului, care evoluează în procesul tratamentului bolnavilor cu preparate chimioterapice, în special cu antibiotice. Substanțele chimioterapice modifică echilibrul simbiotic al microflorei organismului și la bolnavul slăbit apare procesul infecțios nou – superinfecție, drept consecință a inhibiției de către agentul farmacologic a microflorei competitive. Superinfecția este

provocată, în mod firesc, de microorganismele nesensibile la substanțele chimioterapice sau de microorganismele, care au dobândit rezistență la preparat până la tratament sau în procesul tratamentului. Mai frecvent superinfecția este provocată de stafilococi, enterococi, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* și fungi, *Candida*, *Aspergillus*. Mai frecvent apare superinfecția provocată de ciupercile speciei genului *Candida* – candidoză. Cu fenomene de candidoză, bolnavii de obicei se adresează la medicii stomatologi, deoarece boala, de obicei, se începe cu infectarea mucoasei bucale. În astfel de cazuri, medicul trebuie să poată acorda asistența medicală respectivă.

În scopul profilaxiei acestei complicații, antibioticele cu spectru larg de acțiune se recomandă a fi utilizate, în asociere cu preparatele antimicotice.

Toleranța (obișnuința)

Toleranța constă într-aceea, că la administrarea mai îndelungată, sistematică și repetată a unor substanțe medicamentoase reacțiile de răspuns ale organismului diminuează. De aceea, pentru a obține efectul scontat la primele administrări, trebuie de utilizat doze tot mai mari. Se dezvoltă o oarecare adaptare relativă, obișnuință a organismului la preparatul folosit. Caz de limită a toleranței este *tachifilaxia* – lipsa deplină a reacției organismului la a 3 – 4-a introducere a preparatului (*exemplu*, efedrina).

Toleranța se poate dezvolta la utilizarea ganglioblocantelor, purgativelor, barbituricelor, tranchilizantelor benzodiazepinice etc.

Dependența medicamentoasă (farmacodependența)

Utilizarea vastă a medicamentelor psihotrope a generat o problemă foarte serioasă – problema dependenței medicamentoase sau narcomaniei.

Dependența medicamentoasă este pasiunea patologică față de unele preparate psihotrope legate de capacitatea lor de a modifica activitatea nervoasă superioară și provoca excitație plăcută pentru om (euforia) sau calmare.

Dependența medicamentoasă (patimă) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției, precum și înlăturării senzațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, frică de moarte, bronhospasm, puseuri hipertensive etc.).

În funcție de particularitățile sale, dependența prezintă două tipuri – dependență psihică și dependență fizică.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie) și înlăturării stării de disconfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abinență. Dintre manifestările acestuia unele simptome sunt de ordin subiectiv (anxietate, iritabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele, de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte).

În funcție de medicamentele implicate, se disting următoarele tipuri de dependență.

- a) dependență de tip alcool: barbiturice, alcool, barbiturice și hipnotice ne-barbiturice, tranchilizante;
- b) dependență de tip amfetaminic: amfetamină, dexamfetamină,
- c) dependență de tip cannabis: preparate din Cannabis sativa, marihuană, ganjă, hașiș;
- d) dependență de tip cocaină: cocaină și frunze de coca,
- e) dependență de tip opioid: morfină, heroină, codaină, metadonă, petudină,
- f) dependență de tip halucinant: LSD, mescalina, psilocibină,
- g) dependență de tip solvenți organici: acetonă, tetraclorură de carbon, toluen.

Reacțiile adverse de tip idiosincrazic

Termen medical vechi, care ca și discrazie, a fost inspirat de teoria umorilor fundamentale, pentru a desemna constituția particulară a unui subiect (Gr. idios = propriu, syn = împreună, krasis = amestec, constituție a unui corp, temperament). În prezent, deși este considerat desuet, termenul se mai utilizează cu referire la susceptibilitatea anormală, particulară a unui subiect la anumite proteine, alimente, medicamente, substanțe diverse, care la majoritatea indivizilor nu provoacă nici o reacție nocivă. Idiosincrazia reprezintă doar o intoleranță și nu trebuie confundată cu alergia. Reacțiile adverse de tip idiosincrazic sunt reacții independente de doză și constau în reacții neobișnuite, fie cantitative (răspunsuri disproporționale de mari la doze mici sau disproporționale de mici la doze mari), fie calitative (reacții anormale raportate la efectul farmacodinamic comun). Reacțiile de tip idiosincrazic se manifestă la un anumit grup de populație, care nu se încadrează în curba de distribuție a variabilității (curba Gauss). O parte din reacțiile adverse de tip idiosincrazic s-au dovedit a avea substrat genetic, care induce fie anomalii de metabolizare a medicamentelor, fie determină modificarea reactivității tisulare la medicament. Continuă să existe însă și reacții adverse de tip idiosincrazic al căror mecanism a rămas încă neprecizat (exemplu, hipertensiunea intraoculară indusă de aplicarea locală de glucocorticoizi, reacție apărută deosebit la populația albă). De menționat, că idiosincrazia este o reacție primară de intoleranță a medicamentelor, adică se manifestă la prima introducere a preparatului.

Dintre reacțiile adverse idiosincrazice consecutive anomaliilor de metabolizare ale medicamentelor se pot aminti:

- creșterea toxicității dozelor obișnuite de izoniazidă (HIN), hidralazine, sulfamide la acetilatorii lenti (caracter transmis autosomal recesiv);
- creșterea toxicității dozelor obișnuite la nortriptilină, fenitoină, sparteină, unele beta-blocante la persoanele cu deficit de citocrom P₄₅₀ (transmis autosomal recesiv);
- intoleranța la alcool, manifestată prin tulburări circulatorii și congestia feței la cei cu deficit de alcool dehidrogenază (caracter indus autozomal simplu);
- creșterea sensibilității la suxametoniu (curarizant depolarizant) la persoanele cu pseudocolinesterază plasmatică atipică, incapabilă să inactiveze curarizantul, ducând consecutiv la apnee toxică mortală.

Dintre reacțiile adverse de tip idiosincrazic consecutive unor anomalii de reactivitate tisulară se pot aminti:

- hemoliza indusă de doze mici de antimalarice (chimmă, clorochină etc.), sulfamide antimicrobiene, sulfamide hipoglicemiante (tolbutamidă), anti-septice urinare (nitrofurantoina, acid nalidixic etc.), fenacetină la persoane în special bărbați, cu deficit de G-6PD, deficit transmis ereditar G-6-PD este implicată în menținerea unei concentrații obișnuite de glutatyon redus în eritrocite, cărora le conferă rezistență față de substanțele oxidante. Numărul persoanelor cu acest tip de deficit este estimat la circa 200 000 000
- efectul methemoglobinizant al sulfamidelor, fenacetinei, nitrților la persoanele cu deficit de NADH-methemoglobin-reductază din hematii
- hipertermia malignă indusă uneori de anesteziicele generale și curarizante la indivizii cu anomalii ale canalelor calciului din membrana reticulului sarcoplasmatic al celulelor musculare striate

Reacțiile adverse legate de întreruperea bruscă a administrării medicamentelor

Acest tip de reacții adverse apare la suspendarea bruscă a administrării unor medicamente timp îndelungat și se pot manifesta în două variante în esență contrare. Primul, așa-numitul fenomen de anulare, se întâlnește mai rar în temei la utilizarea îndelungată a remedioror hormonale și constă în inhibiția durabilă a funcției glandelor proprii și decăderea din reglare a hormonilor respectivi. Deosebit de ușor și frecvent, cu consecințe tragice uneori, această variantă apare în tratamentul cu glucocorticoizi (hidrocortizonă, prednisolon, dexametazonă etc.), simulând nivelul înalt al hormonului respectiv în sânge (hidrocortizonului), glucocorticoizii suprimă mecanismul activării naturale a corticosuprarenalelor – secreția hormonului adrenocorticotrofinic. Drept consecință suprarenalele pierd stimulul și se supun atrofierei, gradul căreia este direct proporțional cu durata tratamentului. La anularea bruscă a hormonului de substituție exogen, evoluează insuficiența corticosteroidă acută asemănătoare cu șocul în stresurile puternice (insuficiența acută a corticosuprarenalelor), intervenții chirurgicale, traume, reacții alergice grave etc.

Înălturarea tulburărilor acute necesită compensare urgentă a deficitului de hormon cu introducerea lui din afară. Prevenirea hipofuncției glandelor endocrine proprii (corticosuprarenalelor, glandelor sexuale) se poate numai la încetarea treptată a hormonoterapiei (micșorarea frecvenței prizelor, dozelor).

Considerabil mai frecvent în medicină se întâlnește altă variantă a reacției organismului, ca răspuns la suspendarea bruscă a administrării medicamentului. După orientare această reacție este diametral opusă celei precedente și poartă denumirea de fenomen (sindrom) de restituire, reapariție, „ricoșet” (rebound, engl = recul, ricoșare) a semnelor unei boli, când este oprit brusc tratamentul acesteia. Uneori termenul este utilizat sinonim cu recrudescență. Esența fenomenului constă în dezinhibarea procesului de reglare sau a reacției aparate (separate) care au fost inhibitate la început de către substanța medicamentoasă. Ca rezultat are loc o supercompensare a procesului patologic cu acutizarea bruscă a bolii în comparație chiar cu perioada

precurativă (tab. 11). Ca și în prima variantă, metoda cea mai bună de profilaxie a fenomenului rebound este încetarea treptată ⁽¹⁾ a administrării preparatului dat (grupei farmacologice sau chimice în întregime) cu substituirea, în caz de necesitate, cu alt preparat

Tabelul 11

Cele mai frecvente și periculoase manifestări ale fenomenului rebound la încetarea bruscă a administrării medicamentelor după utilizarea lor sistematică

<i>Preparatul, grupa</i>	<i>Scopul utilizării</i>	<i>Efectele farmacologice ale preparatului</i>	<i>Manifestările fenomenului rebound</i>
1	2	3	4
Cionidina	Scăderea TA în boala hipertonică	Inhibiția centrului vasomotor și centrilor inervației simpatice	Creșterea bruscă a TA (criză hipertonică), tahicardie, dureri în regiunea cordului
Propranololul și alte β-adrenoblocante	Tratamentul sistematic al cardiopatiei ischemice	Blocajul adrenoreceptorilor în cord, micșorarea necesității în oxigen a miocardului	Accelerarea și amplificarea acceselor de angor pectoral până la infarct de miocard
Nitroglicerina, nitrații cu durată lungă de acțiune	Tratamentul cardiopatiei ischemice, jugularea acceselor de angină pectorală	Dilatarea vaselor capacitiv-e, scăderea reîntoarcerii venoase, micșorarea lucrului și necesității în oxigen a cordului	Apariția sau accelerarea acceselor de angor pectoral, creșterea tensiunii arteriale, spasmul vaselor cerebrale
Fenobarbitalul și alte remedii antiepileptice	Profilaxia acceselor de epilepsie	Inhibiția zonei motone a scoarței și descărcărilor automate în focarul epileptogen	Accelerarea și amplificarea acceselor epileptice până la rău convulsiv îndelungat
Barbituricele, benzodiazepinele și alte hipnotice și remedii psihosedative	Tratamentul insomniei, anxietății, încordării psihice, fricii	Accelerarea adormirii, aprofundarea somnului, înlăturarea anxietății, încordării psihice	Iritabilitate, insomnie, conflictualitate, somn superficial, visuri anxioase, reacții puternice și neadecvate la stres
Anticoagulante cu acțiune indirectă	Profilaxia trombozei vaselor coronariene, cerebrale etc.	Inhibiția sintezei factorilor de coagulare a sângelui	Creșterea bruscă a coagulabilității sângelui până la tromboză

Reacții adverse la nivelul cavității bucale

Cavitatea bucală este sediul apariției a numeroase și extrem de variate reacții adverse medicamentoase. Ultimele la acest nivel depind de medicament (particularități fizico-chimice, mod de administrare, posologie) și de terenul pacientului, atât local starea interioară a mucoasei bucale, septicitatea buco-dentară, cât și general, fiziologic sau patologic.

Reacțiile adverse medicamentoase la nivelul cavității bucale îmbracă un polimorfism considerabil, dublat adesea de lipsa de specificitate, același tip de reacții adverse, putând avea cauze dintre cele mai variate (tab. 12).

Tabelul 12

Principalele tipuri de reacții adverse la nivelul cavității bucale și medicamentele care le produc

Tipul reacției adverse		Medicamentul cauzator
Stomatită	<i>afioasă</i>	sulfamide, amidopirină, penicilamină, săruri de aur, levamisol
	<i>ulceroasă</i>	izoprenalină, cocaină, barbiturice, antitirodine, acidul acetilsalicilic, fenilbutazonă, ergotamină tartrat, cloramfenicol, levamisol, violet de gențiană, acid tricloroacetic
	<i>de contact</i>	anestezice topice, antimicrobiene, antiseptice, ape de gură, pastre de dinți, amalgam, gume, fixatori dentari, nichel
	<i>de alte tipuri</i>	cortizoni, antifolice, fenofibrat, ioduri, chinină, citotoxice
Eritem multiform (sindrom Stevens Johnson)		propranolol, minoxidil, barbiturice, benzodiazepine, meprobamat, fenitoină, carbamazepină, fenotiazine, salicilați, diflunisal, fenilbutazonă, sulindac, săruri de aur, tiazide, furosemid, penicilină, ampicilină, tetraciline, clindamicină, sulfamide retard, rifampicină, clambutil, chinină, ape de gură conținând iod
Lupus eritematos cu manifestări orale		fenitoină, antihipertensive (în special hidralazina), tetraciline
Erupții lichenoid		fenotiazine, litiu (sub formă de carbonat), chinidină, blocante β adrenergice, metildopa, captopril, diuretice tiazidice, spironolactonă, antiinflamatoare nesteroidiene, săruri de aur, penicilamină, PAS, tetraciline, mepacrină, clorochină, chinină, bismut
Pigmentarea mucoasei bucale		fenotiazine, antianxiolitice, metildopa, minociclina, preparate ce conțin bismut, cupru, aur, mercur, argint, zinc, apă oxigenată, (produc și lizereu gingival); contraceptive orale
Hiperplazie gingivală		hidantoine (fenitoina), blocante calcice dihidropiridinice (nifedipină), ciclosporină A, contraceptive orale
Sângerări gingivale		acidul acetilsalicilic, anticoagulante, săruri de aur, valproat de sodiu, citotoxice
Diminuarea până la dispariție a senzației gustative		litu, biguanide, peniciline (în 35% din cazuri), rifampicină, griseofulvină, metronidazol, penicilamină
Alte tulburări ale gustului		levodopa, imipramină, litu, antidiabetice (metformină), acidul acetilsalicilic, săruri de aur, propafenonă, blocante β calcice (nifedipină, diltiazem), captopril, acetazolamidă, griseofulvină, carbenicilină, lincomicină, etambutol, metronidazol, citostatice, clorhexidină, clofibrat, penicilamină

Tulburări funcționale	senzație de arsură bucală	preparatele de fier, acid folic, captopril.
	arsuri și usturimi la nivelul limbii și faringelui	salicilat de sodiu, salicilamidă, amidopirină, fenilbutazonă, fenacetină, penicilină, streptomycină, kanamicină, neomicină, eritromicină, tetraciclină
	parestezii la nivelul cavității bucale	penicilină, streptomycină, neomicină, eritromicină, polimixine.
	parestezii ale feței	labetalol, acetazolamidă, sultiam
	senzație de uscăciune a gurii	salicilați, fenacetină, săruri de aur, cloramfenicol, penicilină, kanamicină, polimixină
Leziuni ale limbii		cloramfenicol („limba neagră păroasă”), perborat de sodiu.
Cheilită		antiinflamatoare nesteroidiene, polimixine
Adenopatie cervico-facială		hidantoine, piridonă, fenilbutazonă
Osteomielită a maxilarului		hidantoine.
Diminuare a secreției salivare		anticolinergice, neuroleptice, anitdepresive, litiu, tranchilizante, antiparkinsoniene, amfetamine, antihistaminice, antiemetice, fenilbutazonă, clonidină, metildopa, guanetidină, antiaritmice.
Hipertrofie a glandelor salivare cu hipersecreție		catecolamine, captopril, metildopa, guanetidină, betanidină, antitiroidiene, fenotiazine, fenilbutazonă, ioduri, clorexidină, sulfamide antimicrobiene, etionamidă
Dureri la nivelul glandelor salivare		fenilbutazonă, warfarină, brenium, antihipertensive (clonidină, metildopa), alcaloizi din Vinca, blocați H_2 , citotoxice, doxiciclină, nitrofurantoină, clorexidină.
Modificări de culoare și formă a dinților		preparate de fier, acizi, tetraciline, minociclină, nitrofurantoină, clorexidină, paste de dinți cu fluor
Modificări de rezistență a dinților (favorizând apariția cariei)		tetraciline, morfină, anti-depresive tricele, litu carbonic, antineoplazice.
Dischinezie buco-faringo-facială		antispastice, antialergice, alfa-metildopa, neuroleptice
Disartrie		benzodiazepine, fenotiazine, butirofenone, levodopa, litu, amfetamine, alcool, metildopa, metoclopramidă
Halitosis		cloralhidrat, paraldehidă, amfetamine, alcool, isosorbid d-nitrat, citotoxice, vitamina B (tratament abuziv), d.sulfiram
Micoze orofaringiene		beta-lactamine (în special penicilinele), antibiotice cu spectru larg (cloramfenicol, tetraciline), analgetice opiacee, aerosoli cu cortizoni (beclometasonă dipropionat).

După Ion Fulga - „Farmacologie” București, 2004, p. 632-634.

2.9. Interacțiunea medicamentelor

Interacțiunea medicamentelor presupune utilizarea simultană sau succesivă a două sau mai multe medicamente, pe aceeași cale sau pe căi diferite.

Se disting 2 tipuri de interacțiune a medicamentelor

- » de ordin farmacocinetic;
- » de ordin farmacodinamic.

Interacțiuni farmacocinetice

Interacțiuni de tip farmacocinetic pot surveni la toate etapele proceselor cinetice din organism cu consecințe asupra proceselor farmacocinetice.

Interacțiuni la etapa de absorbție

Interacțiunile medicamentoase în cursul absorbției digestive pot fi consecința modificării funcției motorii gastrointestinale și pH-ului gastric sau intestinal

Țiimpul de evacuare gastrică influențează rata de livrare a medicamentului către intestin, segmentul principal al absorbției. Factorii care rețin evacuarea gastrică scad, de regulă, absorbția medicamentelor și viceversa. Absorbția intestinală este favorizată de către medicamentele, care inhibă activitatea motorie digestivă și diminueată de cele care o stimulează.

Modificările medicamentoase ale pH-ului gastric și intestinal influențează absorbția, în concordanță cu mărimea fracției disociate a medicamentelor

Procesul de absorbție reprezintă un alt mecanism prin intermediul căruia unele medicamente pot reduce absorbția digestivă a altora. În categoria medicamentelor adsorbante sunt incluse subsalicilatul de bismut și rezinele schimbătoare de ioni (colistiramina). Ele pot reduce absorbția digoxinei, tetraciclinei, doxiciclinei cu 35-40%. Rezinele schimbătoare de ioni, administrate în tratamentul hipercolesterolemiei, interferează cu absorbția anticoagulantelor și tiroxinei

Interacțiuni la etapa de transport și distribuție

Competiția între medicamentele cu situsuri comune de legare pe proteinele plasmatice este destul de frecventă. Menționăm câteva exemple din această categorie: acizii mefenamic, naldixic, etacrinic etc. se numără printre medicamentele, care deplasează anticoagulantele cumarinice de pe suportul proteic, acidul salicilic și fenilbutazona atenuează legarea de proteinele plasmatice a fenitoiniei, tolbutamidiei și indometaciniei, antagonizând legarea fenilbutazonei de proteinele plasmatice

Interacțiuni la etapa de biotransformări

Din punct de vedere al consecințelor clinice, acest tip de interacțiune poate fi considerat ca cel mai important. Unele medicamente au capacitatea de a stimula activitatea metabolică a sistemelor enzimice hepatice, diminuând astfel concentrația sanguină și intensitatea efectelor medicamentelor asociate. Există, de asemenea, o categorie de medicamente, care inhibă diverse sisteme enzimice cu acumularea medicamentelor substrat și creșterea toxicității lor. Exemple de interacțiune prin

mod de inducție sau inhibiție enzimatică sunt descrise în compartimentul "Biotransformarea medicamentelor".

Interacțiuni la etapa de eliminare

Eliminarea renală a medicamentelor poate fi influențată prin administrarea asociată a altor preparate, acestea acționând prin

- modificarea pH-ului urinar;
- intensificarea sistemelor implicate în secreția tubulară,
- alterarea ratei filtrării glomerulare.

Variațiile pH-ului urinar corelează cu procesul de disociere al medicamentelor. Astfel, acidifierea urinei favorizează eliminarea structurilor bazice, a căror disociere se intensifică în aceste condiții. Eliminarea structurilor acide se accentuează la alcalinizarea urinei.

Paralel cu factorii patologici și alimentari, medicamentele induc variații ale pH-ului urinar, modificând eliminarea renală a altor substanțe administrate concomitent.

Alcalinizarea urinei se realizează prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Antiacidele neutralizante (hidroxidul de magneziu, compușii de aluminiu) tind să mărească valoarea pH-ului urinar. În această condiție, clearance-ul renal al bazelor slabe scade, fiind favorizată eliminarea structurilor acide. Acidifierea urinei, prin administrarea clorurii de amoniu, are consecințe inverse asupra medicamentelor bazice și acide. Aceste fenomene pot fi utilizate cu scopul accelerării eliminării toxicelor respective din organism.

În cazul secreției tubulare medicamentele administrate asociat pot concura. Aceasta se referă la unele structuri acide secretate la nivelul tubului conșort proximal prin intermediul aceluiași sistem de transport. Din această categorie fac parte sulfonamidele, diureticele tiazidice, diazoxidul, metotrexatul, penicilinele, probenecidul etc. Spre exemplu, acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene reduc efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice, prin antagonizarea secreției lor la nivelul tubului proximal. Cimetidina inhibă secreția tubulară a procainamidei.

Intensificarea fluxului sanguin renal, indusă de unele medicamente (ex. vasodilatatoarele), poate determina creșterea clearance-ului altor preparate. Interacțiunile medicamentoase pot surveni și în cursul eliminării biliare. Probenecidul reduce excreția biliară a rifampicinei și indometacinei. Colestiramina, împiedicând reabsorbția intestinală a unor medicamente eliminate pe cale biliară (digoxina), întrerupe circuitul enterohepatic și reduce timpul de înjumătățire al acestora.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile medicamentoase pot avea loc și în faza farmacodinamică. În funcție de specificul acțiunii medicamentelor asociate, interacțiunile medicamentoase la etapa farmacodinamică sunt de două feluri:

- interacțiuni de tip sinergic;
- interacțiuni de tip antagonist.

Sinergismul farmacodinamic

Asocierea a două sau mai multe medicamente, care determină un efect global egal sau mai mare decât suma efectelor componentelor asociate, se numește *siner-gism* sau *asociere sinergică*.

Deosebim: *siner-gism aditiv* sau *siner-gism de sumă* și *siner-gism superaditiv* sau *de potențare*.

Sinergismul aditiv sau „de sumă”

Se obține numai între medicamentele care produc același efect, efectul, general al acestei asocieri, fiind egal cu suma efectelor fiecărei substanțe în parte. Pot fi următoarele variante de *siner-gism aditiv*:

- Ambele substanțe ale unei asociații *siner-gice* acționează pe același receptor. *Sinergismul* dintre astfel de substanțe se numește *siner-gism aditiv de doză*, întrucât asocierea acestora ar putea fi înlocuită cu creșterea dozei numai a uneia din ele.
- *Sinergismul* aditiv dintre substanțe cu structură chimică diferită, care acționează după același mecanism sau după mecanisme diferite, efectele fiind însă asemănătoare. Un astfel de *siner-gism* este numit *aditiv de efect* (inhibitorii monoaminooxidazei potențează acțiunea adrenalinei, noradrenalinei, serotoniniei).

Sinergismul superaditiv sau de potențare

Asocierea medicamentoasă *siner-gică*, a cărei efect global este mai mare decât suma efectelor componentelor asociate se numește *siner-gism de potențare*. Potențierea poate fi întâlnită atât la medicamentele cu efect similar, cât și la cele cu efect diferit. De exemplu, morfina potențează somnul narcotic, tranchilizantele – efectul analgezicelor, cocaina – efectul hipertensiv al adrenalinei etc.

Antagonismul farmacodinamic

Antagonismul farmacodinamic constă în diminuarea sau anularea efectelor farmacodinamice ale unei substanțe ca urmare a asocierii cu o altă substanță medicamentoasă, care acționează în sens opus. În funcție de particularitățile farmacodinamice ale medicamentelor asociate, antagonismul poate fi generat prin mecanisme diferite.

Antagonismul competitiv

Antagonismul competitiv se instalează atunci când medicamentele asociate interacționează cu același tip de receptor, un medicament fiind agonist, iar altul antagonist. La doze (concentrații) echivalente, antagonistul, beneficiind de afinitate înaltă pentru receptor, se opune interacțiunii agonist-receptor, blocând apariția efectelor caracteristice agonistului.

Conform legii interacțiunii maselor, creșterea progresivă a dozei (concentrației) agonistului determină disocierea antagonistului de la nivelul receptorului cu re-instalarea efectelor agonistului. Drept exemplu de antagonism competitiv pot servi

acetilcolina muscarinocolinoliticele; acetilcolina nicotinocolinoliticele; adrenomimetice – adrenoblocantele; histamina antihistaminicele

Antagonismul necompetitiv

Antagonismul necompetitiv este consecința asocierii a două medicamente, care acționează în sens opus și care vizează diferiți receptori sau mecanisme. Astfel, medicamentul antagonist diminuează capacitatea de răspuns a structurii efectorii prin modificarea permeabilității membranei celulare, reducerea dinamicii calciului, modificarea activității unor sisteme enzimatice

Antagonismul necompetitiv poate fi rezultatul administrării asociate a unui medicament, care acționează pe același tip de receptori ca și agonistul, efectul său blocant fiind reversibil. Un exemplu în acest sens este antagonismul norepinefrină – fenoxibenzamină.

Uneori, ambele medicamente asociate sunt agoniste, însă grație faptului că acționează pe receptori diferiți, a căror activare se soldează cu efecte de sens opus, efectul final se încadrează în noțiunea de **antagonism funcțional**. De exemplu: acetilcolina – epinefrina, histamina – norepinefrina, peniciline – tetraciclina

Incompatibilitățile medicamentoase

Incompatibilitățile medicamentoase sunt antagonisme ce țin de la prescrierea unor medicamente într-o rețetă și care determină fie modificarea proprietăților fizice și chimice ale medicamentului sau forme farmaceutice, fie anulara unui efect scontat sau producerea unui efect indesezirabil. Incompatibilitățile pot fi fizice, chimice, farmacodinamice sau farmaceutice.

Incompatibilitățile fizice sunt cauzate de o modificare a stării fizice, rezultată din contactul a două substanțe asociate. De exemplu, clorhidrat de pinocarpină cu acid ascorbic sau difenhidramina formează un precipitat

Incompatibilitățile chimice pot surveni în urma prescrierii a două sau mai multe substanțe, care, la contactare reacționează chimic între ele, modificând calitativ forma farmaceutică. Este cel mai răspândit tip de incompatibilitate și se produce preponderent în soluții. Din incompatibilitățile chimice rezultă compuși noi, uneori inactivi, ulterior toxici sau nocivi pentru organism. Ca exemple se pot cita: iodura de sodiu în asociere cu apă oxigenată produce reacția de oxidare, atropina și iodura de sodiu formează o sare dublă insolubilă și inactivă, fenazona combinată cu nitritul de amil formează un derivat nitros foarte toxic etc.

Incompatibilitățile farmacodinamice sunt cele, în care medicamentele prescrise produc un antagonism nedorit și neavântajos pentru pacient. Exemple de incompatibilități de acest fel sunt: diminuarea efectului penicilinei asociate cu clozamfenicol, creșterea efectelor toxice ale metotrexatului combinat cu sulfamidole; ocitocicele asociate cu ciclopropanul pot provoca aritmii cardiace prin sensibilizarea miocardului, iar asociate cu digitalicele pot induce bloc atrioventricular

Incompatibilitățile farmaceutice sunt reprezentate de prescrierea unui medicament într-o formă necorespunzătoare sau a unei cantități prea mari pentru forma farmaceutică.

2.10. Fenomenele survenite la administrarea repetată a medicamentelor

La administrarea îndelungată a medicamentelor sunt posibile patru variante de modificare a efectelor farmacologice:

- a) intensificarea acţiunii preparatelor
- b) diminuarea efectelor farmacologice;
- c) dependenţa medicamentoasă;
- d) alergizare (hipersensibilizare).

Intensificarea acţiunii preparatelor poate surveni ca rezultat al cumulării, sensibilizării sau fenomenului rebound (de suspendare)

Cumularea (lat. *cumulatio* - însumare, acumulare) poate fi de ordin material, când este diminuată excreţia, dereglată funcţia renală şi hepatică, în caz de supra-dozaj şi de ordin funcţional, manifestată prin sporirea acţiunii farmacologice la administrarea repetată a aceleiaşi doze de medicament. Cumularea materială are loc la utilizarea repetată a preparatelor epurate lent din organism şi este caracteristică pentru glicozidele cardiace, barbiturice, anticoagulante, bromura de sodiu etc

Cumularea funcţională se dezvoltă, de regulă, la administrarea repetată a psihotropelor, anticolinesterazicelor ş.a

Sensibilizarea (lat. *sensibilis* - sensibil) în sens larg se caracterizează prin răspunsuri anormale, cantitative sau calitative. Sensibilizarea (intoleranţa) include două variante: congenitală şi dobândită.

Intoleranţa congenitală (idiosincrazia) este o reacţie particulară observată la unii indivizi şi care constă în apariţia unui răspuns necaracteristic compusului medicamentos dat. Idiosincrazia este rezultatul prezenţei unor enzimopatii

Intoleranţa dobândită este o varietate de răspuns la acţiunea medicamentelor de tip alergic. În acest caz medicamentul se cupleştează cu anticorpii formaţi anterior şi se declanşează reacţia alergică (erupţii cutanate, prurit, dermatită, conjunctivită, edem angioneurotic (Quincke), spasm bronşic etc.)

Fenomenul rebound a fost descris în compartimentul 2.6

Diminuarea efectelor farmacologice la administrarea repetată a preparatelor se manifestă prin desensibilizare, tahifilaxie, toleranţă şi fenomenul de anulare.

Desensibilizarea se manifestă prin diminuarea gradată a sensibilităţii organismului faţă de medicament sau dispariţia treptată a răspunsului farmacodinamic. Are loc, de regulă, la administrarea hormonilor sau a neuromediatorilor. Mecanismele implicate în urma administrării repetate şi în apariţia desensibilizării sunt

1. Inactivarea receptorilor membranari la suprafaţa celulelor ţintă. Diminuarea receptorilor se poate produce prin trei procese principale:
 - a. endocitoza receptorilor care au fixat ligandul specific şi hidroliza lor în lizozomi,
 - b. modificarea conformaţiei receptorului după fixarea ligandului,
 - c. fixarea ligandului fără transmiterea semnatului specific interacţiei ligand-receptor.
2. Pierderea caracteristicilor de reglare specifice unei anumite enzime, cu menţinerea proprietăţilor catalitice

- 3 Tratatamentul unor alergii prin injectarea repetată de soluții diluate ale alergenului. Concentrația alergenului este prea mică pentru a genera simptome, dar promovează toleranța antigenului de către sistemul imun (hiposensibilizare).

Tahifilaxia sau desensibilizarea acută constă în reducerea rapidă și progresivă a răspunsului până la dispariția lui, ca urmare a întrebuințării repetate a unui medicament la intervale scurte de timp (amfetamina, efedrina).

Toleranța prezintă scăderea sau dispariția efectului terapeutic la utilizarea repetată a preparatului fără fenomene de dependență. Drept exemplu, pot servi purgativele vegetale ce conțin antraglicozide. Spre deosebire de tahifilaxie, toleranța se instalează după o perioadă de timp mai îndelungată. Există două tipuri de toleranță: *innăscută* și *dobândită*.

Toleranța innăscută se depistează la nașterea copilului și se manifestă la administrarea internă și parenterală a preparatelor. Astfel, la om s-au înregistrat cazuri de toleranță față de anticoagulantele cumarinice, care au necesitat mărirea dozei uzuale de 20 de ori.

Toleranța dobândită (individuală) constă în diminuarea gradată a răspunsului farmacodinamic la o administrare cronică de medicament. Ea se poate instala ca urmare a intensificării procesului de metabolizare sau diminuării procesului de absorbție consecutive administrării repetate a unor medicamente (barbiturice, analgezice, antihistaminice, purgative etc.).

Dependența medicamentoasă (patuna) prezintă o necesitate patologică de a repeta utilizarea medicamentului cu scopul ameliorării dispoziției, precum și înlăturării senzațiilor neplăcute (dureri în articulații, cord, fică de moarte, bronhospasm, puseu hipertonic etc.). Dependența poate fi psihică și fizică.

Dependența psihică se caracterizează prin necesitatea administrării repetate a produsului farmaceutic, drogului sau alcoolului, în scopul creării senzației de satisfacție și stimulare psihică (euforie), înlăturării stării de disconfort.

Dependența fizică se manifestă prin sindromul de abstenență. Unele din simptomele acestuia sunt de ordin subiectiv (anxietate, instabilitate, sete pronunțată, dereglări comportamentale), altele de ordin funcțional (convulsii, aritmii, colaps, moarte). Medicamentele implicate în dezvoltarea dependenței au fost descrise mai sus (vezi compartimentul respectiv).

FARMACOLOGIE SPECIALĂ

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos este format din totalitatea formațiunilor, a căror structură de bază este reprezentată de țesutul nervos. Sistemul nervos.

- coordonează funcția tuturor organelor,
- are rol în regierea funcțiilor în relațiile organismului cu mediul,
- exercită rol de integrare.

Sistemul nervos este sediul multor efecte medicamentoase. Elementul structural fundamental este neuronul. Sistemul nervos este constituit din aproximativ 100 de miliarde de neuroni.

Clasificarea sistemului nervos din punct de vedere anatomic:

- Sistem nervos central (SNC) - reprezintă partea principală a sistemului nervos și se ocupă cu prelucrarea informației venită de la receptori (vizuali, tactili, de durere). Este format din măduva spinării și encefal (protejate de coloana vertebrală și cutia craniană).
- Sistemul nervos periferic (SNP) - cuprinde totalitatea fibrelor nervoase și a ganglionilor cu așezare extranevraxială, dar în strânsă legătură cu acestea. Aceste fibre intră în alcătuirea nervilor spinali (31 de perechi) și a nervilor cranieni (12 perechi).

Medicamentele cu influență asupra sistemului nervos se clasifică în:

- medicamentele cu influență asupra SNP
- medicamentele cu influență asupra SNC

Farmacologia sistemului nervos periferic cuprinde

1. farmacologia sistemului nervos somatic.

- anestezicele locale
- curarizante.

2. farmacologia sistemului nervos vegetativ

- medicamente cu influență asupra sistemului nervos parasimpatic
- medicamente cu influență asupra sistemului nervos simpatic

Capitolul III. SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS SOMATIC

3.1. Anestezicele locale

Anestezicele locale (*gr aesthesia senzație durere sau neputință*) sunt substanțe care deprimă reversibil sensibilitatea terminațiilor nervoase senzitive și transmiterea impulsurilor prin anumite fibre nervoase, efectul farmacologic exercitându-se într-un teritoriu limitat, corespunzător locului aplicării. La anestezicele de prima generație se referă cocaina, care se folosește în medicină din anul 1884. În anul 1905 a fost descoperit anestezicul de generația a doua - procaina (Novocaina®). O etapă importantă în dezvoltarea anesteziei locale a devenit descoperirea anestezicelor de generația a treia - lidocainei și trimecainei (anul 1943). Următoarea etapă au devenit anestezicele de generația a patra - prilocaina (anul 1953), mepivacaina și bupivacaina (anul 1957), care mai puțin depind de preparatul vasoconstrictor, posedă un efect analgezic mai pronunțat. În anul 1970 au apărut anestezice de generația a cincea - etidocaina (a. 1971) și articaina (a. 1974). La contactarea anestezicelor locale cu țesuturile se stopează, în primul rând, senzația de durere, prin inhibarea generării și conducerii potențialelor de acțiune în fibra nervoasă. Anestezicele locale micșorează sau înlătură pe deplin fluxul de impulsuri de la locul manoperelor dureroase (operației) în SNC, totodată durerea se înlătură fără pierderea conștiinței și se păstrează contactul pacientului cu medicul.

În practica stomatologică nici o grupă de medicamente nu se utilizează atât de vast ca anestezicele locale, deoarece majoritatea manoperelor medicului stomatolog provoacă senzații dureroase de diferită intensitate.

Anestezicele locale afectează totalitatea neuronilor și fibrelor nervoase din zona vizată, cele mai susceptibile la blocare fiind fibrele amielinice sau cele puțin mielinizate (deoarece teaca de mielină întârzie pătrunderea anestezicului local) și axonii scurți (la nivelul cărora distanțele dintre strânguțiile Ranvier, lipsite de mielină, sunt mai scurte). Primele afectate vor fi fibrele vegetative și cele ale sensibilității termice și dureroase, apoi cele proprioceptive, cele ale sensibilității de tact și presiune și, în final, motorii somatice.

Anestezia locală permite intervenții chirurgicale mici, de scurtă durată, ca și unele investigații endoscopice. Poate fi utilă pentru calmarea temporară a unor dureri localizate, pentru blocada nervoasă, în unele stări patologice și pentru a permite anumite manevre stomatologice dureroase.

Către anestezicele locale se înalțează un șir de cerințe: ele trebuie să posede o selectivitate superioară și un spectru larg de acțiune, o durată și o intensitate suficientă (adekvată timpului necesar pentru operație), să fie solubile în apă, să nu

producă iritarea țesuturilor, să aibă toxicitate inferioară și să reziste sterilizarea. Este preferabil ca ele să aibă un efect vasoconstrictor, să se absoarbă lent și efectul local să dispară cât mai lent.

Mecanisme de acțiune ale anestezicelor locale

Anestezicele locale inhibă transmiterea nervoasă, prin blocarea influențelor generate de variațiile conductanței ionului de sodiu. Anestezia locală se caracterizează, în linii mari, prin scăderea vitezei de propagare a potențialului de acțiune și prin deprimarea conducerii nervoase.

Anestezicele locale influențează moderat caracteristicile potențialului de repaus al fibrei nervoase, în schimb, se modifică specific răspunsul la stimularea nervului.

Anestezicele locale acționează în principal asupra elementelor nervoase, neuroni și fibre nervoase. Fibrele nervoase sunt interesate în următoarea ordine: fibrele nervoase subțiri (diametru mic și respectiv suprafața mare de contact) și axonii scurți (distanțe intermodale mici), ceea ce corespunde în ordine fibrelor vegetative, ale durerii și temperaturii, proprioceptive și tactile. Fibrele cu frecvență de descărcare mare și potențial de acțiune durabil sunt interesate preferențial. Fibrele groase și mielinizate, motori, somatice, sunt interesate ultimele. De asemenea, fibrele nervoase superficiale sunt afectate înaintea celor profunde la care anestezicele difuzează mai greu. De aceea în trunchiurile nervoase mixte, voluminoase, unde fibrele motori sunt localizate circumferențial la suprafața trunchiului poate apărea uneori bloc motor înaintea blocului senzitiv.

În condiții de repaus, membrana fibrei nervoase este impermeabilă la influxul de ioni de sodiu. Stimularea axolemei conduce în situații normale la creșterea conductanței pentru ioni de sodiu, iar stimularea gradată determină o creștere marcată a permeabilității membranare pentru ioni de sodiu, cu pătrundere masivă a acestui ion prin canalele specifice. Curentul de sodiu va genera un potențial de acțiune de 30-40mV, care se propagă spre capătul distal al fibrei nervoase. Repolarizarea membranei neuronale se realizează ca urmare a scăderii permeabilității axolemei pentru ioni de sodiu și a reluării fluxului spre exterior al ionilor de potasiu.

Pierderea sensibilității locale este rezultatul interferării procesului de excitație-conducere ca urmare a diminuării permeabilității membranelor neuronale sau nervoase la ioni de sodiu cu „stabilizarea membranară” consecutivă, urmată de creșterea pragului de excitabilitate, împiedicarea depolarizării, respectiv a potențialului de acțiune propagat și, în final, blocarea impulsului nervos.

Există trei mecanisme prin care anestezicele locale pot inhiba influxul ionilor de sodiu, în cadrul stimulării nervoase.

Mecanismul molecular al acestor efecte electrofiziologice este corelat cu structura chimică generală a anestezicelor locale.

Din punct de vedere chimic, anestezicele locale aparțin clasei esterilor și clasei amidelor, prezentând un rest aromatic lipofil și o grupare amino-hidrofili. Gruparea amino- poate fi întâlnită atât sub formă neionizată (care permite penetrarea tecii de mielină), cât și sub formă ionizată, de amoniu cuaternar. În condițiile unui pH a călăin local, predomină forma neionizată, iar în condiții de aciditate locală (în focarul de

inflamație, unde pH-ul este de 5,0-6,0), cea ionizată. Restul aromatic conferă lipofilia anestezicului și determină capacitatea de legare de proteine, consecutiv potența și durata efectului anestezic. Restul amino-terminal este hidrofil. El poate exista sub două forme: neionizată, foarte liposolubilă, difuzând ușor prin membrană și ionizată, cationică, de amoniu cuaternar. Cele două forme coexistă, proporția lor depinzând de pK_a - moleculei și pH-ul soluției.

În axoplasmă, se stabilește un echilibru între cele două forme. Forma neionizată este mult mai bine liposolubilă și pătrunde ușor prin membrană.

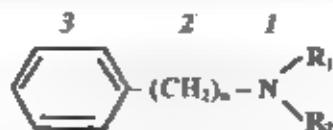


Fig. 5. Structura chimică a anestezicelor locale

Notă

- 1 - aminogrupa hidrofilă, care poate exista sub formă ionizată și neionizată, raportul dintre ele depinde de pK_a și pH-ul soluției;
- 2 - catena intermediară, care determină apartenența de grup: ester sau amidă;
- 3 - rest aromatic - determină gradul de solubilitate în lipide (lipofilie) și capacitatea de circulare cu proteinele, totodată potența și durata de acțiune.

Proporția formei ionizate depinde de pK_a -ul medicamentului și de pH-ul soluției. Clinic, este important faptul, că sub formă de bază liberă neionizată, anestezicul străbate cu ușurință membranele biologice. Consecutiv, pentru apariția anesteziei locale, este necesară o cantitate suficientă de bază liberă. pK_a -ul scăzut al medicamentului sau pH-ul ridicat al soluției sau țesutului, în care s-a făcut administrarea, determină creșterea disponibilului de bază liberă. După injectarea anestezicelor locale, capacitatea de tamponare și pH-ul țesuturilor (pH=7,4) favorizează formarea bazelor libere. La pH-ul tisular normal (pH=7,4) se găsește sub formă de bază liberă 20% din lidocaină ($pK_a=7,86$), dar numai 2% din procaină ($pK_a=8,92$).

Anestezicele locale sunt baze slabe, puțin hidrosolubile, de aceea ele se utilizează sub formă de săruri acide hidrosolubile (ex. clorhidrați), care ușor difuzează în toate țesuturile, însă nu posedă activitate anestezică. Ultima dată după hidroliza sărui în țesuturi, se eliberează anestezicul bază, bine solubil în lipide, în care este bogat țesutul nervos. Majoritatea anestezicelor locale au o constantă de disociere 7,7 - 7,8, de aceea hidroliza este posibilă numai în mediul alcalin (la pH-ul nu mai mic de 7,4). În condiție inflamatorie, însoțită de acidoză tisulară locală, eficiența anestezicelor locale scade, deoarece este dificilă hidroliza sărui și eliberarea anestezicului alcalin (mai ales a procainei, pK_a -ul căreia este 8,9). Afară de aceasta, prezența în inflamație a hiperemiei și permeabilității vasculare crescute, accelerează absorbția anestezicului de la locul de administrare. În procesele inflamatorii în regiunea maxilo-facială (perioștită, osteomieliță, periodontită, sialoadenită etc.) nu întotdeauna se reușește obținerea unei anestezii eficiente. Pentru potențarea acțiunii anestezicelor locale se efectuează premedicația cu sedative și analgezice. Soluțiile de anestezice locale se vor suplimenta cu substanțe vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină, vasopresină etc.). Vasoconstrictoarele, încetînd resorbția anestezicului de la locul

administrării prelungesc și sporesc anestezia, reduc toxicitatea preparatului. Adăosul epinefrinei, totodată, scade pH-ul soluției anestezice, diminuând proporția formei ionizate, însă avantajele acestei asocieri prevalează asupra acestui efect. Aceasta este în deosebi de important în practica stomatologică, deoarece regiunea lefei, faringelui și laringelui este foarte bine vascularizată.

Ambele forme contribuie la închiderea canalelor de sodiu. Moleculele neionizate de anestezic local care posedă liposolubilitate și difuzează cu ușurință prin membrană, închid canalele membranare specifice pentru ioni de sodiu fie prin acțiune compresivă directă, fie prin generarea de modificări conformaționale ale lipoproteinelor membranare. Moleculele ionizate (cationice) interacționează cu un receptor situat la deschiderea spre interior a canalelor de sodiu. Aceste molecule ar închide orificiul intern, axoplasmic al acestor canale, fixându-se probabil pe receptorii specifici a suprafeței interne membranare și inhibând în acest fel generarea potențialului de acțiune.

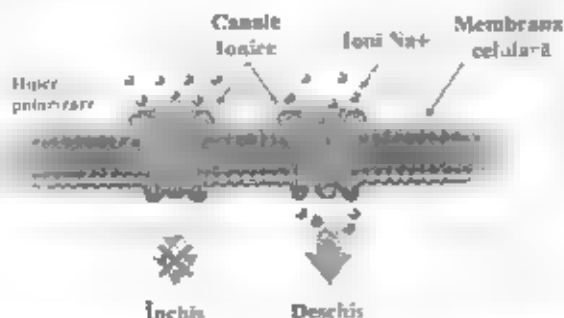


FIG. 6. Blocarea canalelor membranare pentru Na^+ de către anestezicele locale

Electrofiziologic, se constată următoarele modificări produse de anestezicele locale: stabilizarea membranei fibrelor nervoase, creșterea pragului de excitabilitate, deprimarea depolarizării, până la blocarea generării potențialului de acțiune auto-propagat, blocarea impulsului nervos, datorită diminuării permeabilității membranei pentru ioni de sodiu.

Există receptori specifici pentru anestezicele locale. Acești receptori sunt localizați în membrana neuronală, în imediata apropiere a canalului pentru sodiu. Fixarea anestezicului local pe receptorul specific ar induce scăderea apreciazabilă a permeabilității membranei nervoase la Na^+ și o ușoară diminuare a conductanței la K.

Se admite și intervenția unor mecanisme calcice. Este cunoscut faptul, că eliberarea Ca^{2+} legat determină creșterea permeabilității pentru Na^+ . Anestezicele locale ar intra în competiție cu Ca^{2+} pentru anumiți receptori.

Anestezicele locale acționează în interiorul fibrei nervoase, iar compușii neionizați (de ex. benzocaina) se dizolvă în membrană blocând canalele de Na^+ . Alară de aceasta, anestezicele locale scad permeabilitatea și pentru ioni de potasiu și calciu, care participă în reglarea permeabilității membranei pentru ioni de sodiu.

S-a propus următoarea succență a evenimentelor moleculare ce concurează la instalarea anesteziei locale:

- deplasarea Ca^{2+} de pe locurile receptoare de la nivelul nervului,
- legarea moleculei de anestezic local pe aceste „situri receptoare”,
- blocarea canalului Na^{+} -ului,
- scăderea conductanței pentru Na^{+} ,
- împiedicarea depolarizării, deci, a generării și propagării potențialului de acțiune;
- blocarea conducerii.

Există și anestezice locale fără gruparea amino-hidrofila, respectiv fără forma cationică, de exemplu benzocaina, cu acțiune anestezică locală independentă de pH. Acțiunea acestora este consecința pătrunderii în membrana fibrelor nervoase, cu blocarea consecutivă a canalelor de sodiu.

Pe lângă acțiunea asupra canalelor de sodiu, la concentrații mai mari anestezi-cele locale pot bloca și unele canale de potasiu.

Efecte farmacodinamice ale anesteziei locale

Din punct de vedere clinic, cele expuse mai sus corespund următoarelor simptome: inițial, apare o senzație de căldură, datorată paralizării fibrelor vegetative simpatice vasoconstrictoare, apoi dispar sensibilitatea termică și dureroasă, propriocepția, senzația tactilă și cea de presiune și la sfârșit, apare deprimarea funcției motorii.

Efectul anestezic local este potențat de ioni de magneziu, narcotice, hipnotice, analgezice și antagonizat de ioni de calciu și de acetilcolină.

Suplimentar, după absorbția anestezicului local de la locul administrării sau după administrarea accidentală a acestuia în circulația generală, pot apărea efecte sistemice caracteristice fiecărei substanțe utilizate: efecte inițial stimulatoare asupra SNC – excitație psihomotorie cu neliniște, hiperreflexivitate, tremor, uneori confuzie cu delir până la convulsii clonico-tonice, apoi efecte deprimante (la doze toxice) cardio-circulatorii cu somnolență, incoordonare motorie, pierderea cunoaștinței, stop respirator cu exitus, efecte ganglioplegice, muscarinolitice sau anticolinesterazice.

La nivelul cordului, anestezicele locale absorbite sistemic, determină efecte deprimante, caracterizate prin scăderea excitabilității miocardice și a frecvenței cardiace, uneori fibrilații ventriculare și stop cardiac în diastolă. Lidocaina și procainamida se utilizează ca remedii antiaritmice. Anestezicele locale provoacă vasodilatație cu excepția mepivacainei și cocainei, care determină vasoconstricție.

Astfel, preparatele clasei nominalizate exercită acțiune anestezică și resorptivă. Acțiunea locală constă în inhibarea sensibilității algice și influențarea asupra tonusului vascular. Dintre efectele resorptive ale acestor preparate se vor enumera următoarele: analgezie, antiaritmie, hipotensiv, colinolitic, adrenolitic, spasmolitic și antiinflamator.

Intensitatea și durata anesteziei locale depind de: anestezicul utilizat, concentrația și volumul sonpei, calea de administrare, respectiv tipul de anestezic.

După locul de administrare, *tipurile de anestezie loco-regională* sunt următoarele:

- anestezie topică pe mucoase (de suprafață)
- anestezie prin infiltrație:

- infiltrații plan cu plan,
- infiltrații tronculare,
- infiltrații ale plexurilor nervoase (anestezie de conducere sau regională)
- administrare intravenoasă (și uneori anestezia intraarterială regională)
- anestezie intrarahidiană
- anestezie epidurală.

Afară de aceasta, unele anestezice locale se utilizează ca antianitice (ex. lidocaina).

Anestezia topică pe mucoase (de suprafață sau de contact) presupune aplicarea anestezicului local, sub formă de soluție, unguent, gel, pulbere, aerosol, prin badjonaj, pe tegumentele sau mucoasele lezate (mucoasa bucală, faringiană, esofagiană, mucoasa nazală, conjunctivală și corneană, traheo-bronșică, mucoasa aparatului genito-urinar), pulpă și țesuturile dentare dure. Pe pielea intactă, substanțele anestezice sunt ineficace, neputând difuza până la terminațiunile nervoase. În cazul unor leziuni cutanate, dermatoze acute sau cronice, anestezicele locale devin eficiente. Aceste preparate determină anestezierea receptorilor senzitivi de suprafață, neinteresând stratul submucos (tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina). De obicei, concentrațiile utilizate sunt cuprinse între 1-5%. La prelucrarea țesuturilor dentare dure se utilizează concentrații mai mari de anestezice, deoarece ele practic nu se absorb prin țesuturile dentare.

La prelucrarea mucoasei bucale, la soluțiile de anestezice locale se adaugă remediile vasoconstrictoare, deoarece toate anestezicele locale cu excepția cocainei și mepivacainei dilată vasele.

Anestezia prin infiltrație se realizează prin injectarea substanței în profunzimea țesuturilor, strat cu strat și interesează tegumentele și țesuturile subiacente din profunzime. Anestezia locală prin infiltrație profundă se practică atunci, când incizia va interesa mai multe planuri (fascii, mușchi), se va efectua plan cu plan (intradermic, subcutanat, intrafascial, intramuscular). Pentru acest tip de anestezie se folosesc numai anestezicele puțin toxice (procaina, cloroprocaina, lidocaina, mepivacaina, ultracaina, trimecaina, etidocaina, prilocaina) în concentrații mici (0,25-0,5%), dar în volume mari. În practica stomatologică se utilizează soluții mai concentrate, deoarece pentru infiltrație în regiunea maxilofacială se întrebuițează volume mai mici de anestezic.

Anestezia de conducere (regională, tronculară) este introducerea anestezicului în vecinătatea unui nerv dentar. Soluția anestezică acționează pe traseul trunchiului nervos sau la nivelul orificiilor osoase de intrare sau ieșire a trunchiurilor nervoase, întrerupând conductibilitatea și propagarea sensibilității dureroase.

Infiltrațiile plexurilor nervoase (anestezie de conducere (regională)) constau în injectarea anestezicului local în imediata vecinătate a unei formațiuni nervoase: nerv periferic (anestezie tronculară) sau plex nervos (anestezie plexală) (nervi intercostali, erantieni, plex brahial, cervical etc.). În acest caz, anestezicele realizează *bloc nervos* cu insensibilizarea regiunii situate distal de locul administrării. La doze mari poate apărea și paralizie motorie.

O variantă a anesteziei de conducere este anestezia intrarahidiană (rahian-

estezia), care constă în introducerea anestezicului local în spațiul subarahnoidian, unde vine în contact cu lichidul cefalorahidian. Injecția se face de obicei între vertebrele $L_3 - L_4$, permițând obținerea anesteziei abdomenului inferior, perineului și membrilor inferioare. Tot anestezie de conducere este anestezia epidurală, care se realizează după administrarea anestezicului local în spațiul epidural, cel mai frecvent la nivelul regiunii lombare (mai rar toracale). Anestezicul local difuzează prin dura mater și ajunge în spațiul subarahnoidian, de asemenea, pătrunde în spațiul paravertebral, producând suplimentar bloc nervos paravertebral. În concentrații mici, anestezicul local blochează fibrele simpatoice, în concentrații medii - fibrele senzitive, iar în concentrații mari - și fibrele motorii, determinând paralizie motorie la 4 - 5 segmente spinale sub zona anesteziei senzitive. Pentru anestezia de conducere se utilizează aceleași preparate ca și pentru anestezia prin infiltrare (procaină, trimecaină, lidocaină, mepivacaină, ultracaină, bupivacaină), însă volumul anestezicului injectat este mai mic, iar concentrația mai mare (soluții 1 - 4%). Volume și mai mici de anestezic (1 - 2 ml) se folosesc la anestezia spinală. Se utilizează preparate, fie foarte active, sau procaină în concentrație înaltă (5%).

Specifice pentru practica stomatologică sunt anestezia intraligamentară (prin ligamentul dentar) și anestezia intrapulpară, pentru efectuarea cărora se folosesc volume mici (0,2 - 0,3 ml) a celor mai active preparate (lidocaină, mepivacaină și ultracaină).

Uneori se mai utilizează anestezia asoasă, la care anestezicul local se introduce în spongioasa osului și anestezia intraarterială regională, care se obține prin introducerea intraarterială a anestezicului local, realizându-se anestezia zonei situată distal de locul de injecție.

Din punct de vedere farmacocinetic, anestezicele locale se absorb în general proporțional cu concentrația soluțiilor folosite (riscul toxicității sistemice este mai mare pentru soluțiile concentrate) și cu potența vasodilatatoare.

Potența vasodilatatoare a celor mai utilizate anestezice locale este: bupivacaina - 2,5, etidocaina - 2,5, lidocaina - 1, mepivacaina - 0,8, prilocaina - 0,5. Aceasta explică lipsa necesității asocierii prilocainei și mepivacainei cu un vasoconstrictor și necesitatea acesteia cu bupivacaina și etidocaina.

Anestezicele locale se leagă în proporție variabilă de proteinele plasmatică (amidele mai mult decât esterii). Legarea de proteinele plasmatică influențează durata anesteziei locale și este pentru diferite anestezice locale următoarea: procaina - 6, prilocaina - 55, lidocaina - 65, mepivacaina - 75, etidocaina - 94, bupivacaina - 95.

Anestezicele locale se distribuie preferențial în țesuturile bogat vascularizate: creier, plămâni, miocard, ficat, rinichi, de unde sunt treptat redistribuite spre țesutul adipos și muscular. Străbat ușor bariera hematoencefalică și placentă. Compuși esterici (ex. procaina) sunt metabolizați rapid prin hidroliză, de către colinesterazele tisulare și plasmatică, precum și esterazele hepatice, ceea ce determină o durată relativ scurtă a anesteziei și toxicitate redusă.

De reținut, că la 1 - 3000 persoane nu poate avea loc hidroliza anestezicelor locale estere, datorită prezenței unei forme atipice de pseudocolinesterază. Feno-

menul este ereditar și determină creșterea toxicității sistemice a acestui tip de anestezice locale. Pacienților cu asemenea antecedente nu li se vor administra anestezice locale esterice.

Compuși amidici (ex. lidocaina) sunt metabolizați mai lent de enzimele microzomiale hepatice, prin N-dezalchilare urmată de hidroliză și eventual conjugare. Aceasta contribuie la durata mai lungă a efectului și explică toxicitatea mai mare, precum și riscul toxic sporit în bolile hepatice. Halotanul și propandiolul întârzie metabolizarea și prelungesc timpul de înjumătățire al compușilor cu structura amidică. Cimetidina, un blocant H_2 -histaminic poate altera fluxul sanguin hepatic, prelungind acțiunea amidelor.

Prilocaina, pe lângă biotransformarea hepatică, este metabolizată într-o oarecare proporție și în plămâni. În plus, ea poate fi metabolizată în ortolidină, care poate produce methemoglobinemie.

Timpul de înjumătățire al diferitor anestezice locale este: bupivacaina 76 min.; etidocaina 56 min.; lidocaina 90 min.; mepivacaina 90 min.

Atât anestezicele esterice, cât și cele amidice, se elimină renal, cele esterice se elimină integral ca metaboliți, cele amidice 90% ca metaboliți și 10% neschimbate. Insuficiența renală avansată favorizează acumularea și toxicitatea anestezicelor locale.

CLASIFICAREA ȘI CARACTERISTICILE FARMACOLOGICE ALE ANESTEZICELOR LOCALE

Anestezicele locale folosite în prezent sunt produși de sinteză.

I. În funcție de proveniență:

1. naturale - cocaina (actualmente nu se utilizează);
2. sintetice - tetracaina (Dicaina[®]), procaina (Novocaina[®]), cloroprocaina (Nescaina[®]), lidocaina (Xicaina[®]), cincocaina (Sovcaina[®]), prillocaina (Xilonest[®]), mepivacaina (Carbocaina[®]), bupivacaina (Marcaina[®]), etidocaina (Duranest[®]), benzocaina (Anestezina[®]), articaina (Ultracaina[®]).

II. Din punct de vedere al structurii chimice (vezi tab. 13).

Tabelul 13

Clasificarea anestezicelor locale în funcție de structură chimică

Derivați esterici	a) acidului benzoic	Cocaină Etilaminobenzoat (Benzocaină) Butacaină (Butyn) Hexilcaină (Ciclină) Piperocaină (Meficaină)
	a) acidului metaaminobenzoic	Ciclometicaină (Surfacaină)
	a) acidului paraaminobenzoic	Procaină (Novocaină) Cloroprocaină (Nescaină) Proparacaină (Oftaină) Propoxicaină Tetracaină (Pontocaină)

Amide	derivați de xilidină	Lidocaină (Xilină) Mepivacaină (Carbocaină) Etidocaină Bupivacaină (Mercaină)
	derivați de toluidină	Prilocaină
	alți compuși amidici	Dibucaină (Nupercaină)
Alte anestezice locale		Diclonină (utilizată numai topic) Articaină (L'itracaină)

După I.C. Constantinescu: *Farmacologie pentru studenți facultăți Stomatologie*. Editura IN-FOMedica, 2000. p. 131

III. În funcție de potență:

- 1 foarte active (cu potență mare, activi la concentrații mici) - tetracaina, bupivacaina, etidocaina, cincocaina, articaina,
2. active (cu potență medie) - lidocaina, trimecaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
- 3 slab active (cu potență mică) - procaina, cloroprocaina.

IV. În funcție de durata efectului se clasifică în:

- a. cu acțiune prelungită (3 ore sau peste) - bupivacaina, etidocaina, cincocaina, benzocaina, tetracaina;
- b. cu durata de acțiune medie (1-2 ore) - lidocaina, trimecaina, prilocaina, mepivacaina, articaina;
- c. cu durata de acțiune scurtă (20-60 min) - procaina, cloroprocaina

Aceste anestezice locale se folosesc în special în anestezia de infiltrație și de conducere. Există și preparate folosite ca anestezice de contact: ambucaina și proximetacaina, folosite în oftalmologie; chinisocaina și pramocaina utilizate în deosebi la nivelul pielii lezate și al mucoasei anorectale și genitale

V. După toxicitate:

- a) foarte toxice - cincocaina, tetracaina, bupivacaina,
- b) toxicitate medie - lidocaina, trimecaina, etidocaina, mepivacaina, benzocaina, cocaina, prilocaina;
- c) puțin toxice - procaina, cloroprocaina, articaina.

VI. După latența acțiunii:

- a) cu dezvoltarea rapidă a efectului (până la 5 min) - cocaina, cloroprocaina, tetracaina, lidocaina, etidocaina, cincocaina;
- b) cu dezvoltarea mai lentă a efectului - procaina, benzocaina, mepivacaina, bupivacaina, prilocaina.

VII. După tipul anesteziei:

- a) de suprafață (terminală, de contact) - tetracaina, benzocaina, trimecaina, lidocaina, articaina;
- b) prin infiltrație - procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
- c) de conducere (regională) - procaina, cloroprocaina, trimecaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, mepivacaina, bupivacaina, etidocaina;
- d) rahianestezie - lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, cincocaina, articaina;
- e) toate tipurile - lidocaina.

Caracterizarea comparativă a anestezicilor locale

<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Liposolubilitatea</i>	<i>pK</i>	<i>Activitatea (potența)</i>	<i>Debutul acțiunii</i>	<i>Durata acțiunii</i>	<i>Toxicitatea</i>
Derivați ESTERICI						
Procaina	mică	8,9	mică	lent (15-20 min)	30-45 min (în dependență de anestezie) scurtă (20-60 min)	mică
Cloroprocaina	mică	8,7	mică (însă e dublă față de procaină)	rapid		mică
Tetracaina	mare	8,7	mare	rapid (30 sec)	scurtă (15-30 min)	mare
Benzocaina	medie	8,5	medie	lent	lungă	medie
Derivați AMIDICI						
Lidocaina	medie	7,9	medie	rapid (5-15 min)	medie (1-2 ore)	medie
Mepivacaina	medie	7,6	medie	lent	medie (1,5-3 ore)	medie
Bupivacaina	mare	8,1	mare	lent (15 min)	lungă (4-8 ore)	mare
Etidocaina	mare	7,7	mare	lent (15 min)	lungă (4-8 ore)	medie
Prilocaina	medie	7,9	medie	rapid	medie (3-4 ore)	medie
Cincocaina	mare	7,9	medie	lent	lungă (4-8 ore)	mare
				rapid		

Utilizarea anesteziei locale în diferite tipuri de anestezie

Preparatele	Anestezia de suprafață		Anestezia epidurală		Anestezia infiltrativă		Anestezia de conducere		Rahianestezia
	Concentrația	Durata	Concentrația	Durata	Concentrația	Durata	Concentrația	Durata	
Lidocaina	2-4% soluții, unguente	30-45 min.	1-2%	1 oră	0,5-1%	50-60 min. (70-80 min cu norepinefrină)	1-2%	1-2 ore (2 ore cu norepinefrină)	1 oră
Mepivacaina	-	-	1,5-2%	5-3 ore	1%	1,5-3 ore	1-1,5%	1,5-3 ore	1,5-3 ore
Bupivacaina	-	-	0,5-0,75%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	0,25-0,5%	4-8 ore	4-8 ore
Etilocaina	-	-	1-1,5%	4-8 ore	0,5%	4-8 ore	0,5-1%	4-8 ore	-
Prilocaina	-	-	2-3%	1-2 ore	0,5-1%	1-2 ore	1%	1-2 ore	-
Cincocaina	Unguent 0,5-1%	3-4 ore	-	-	-	-	-	-	-
Procaina	-	-	2%	30-60 min.	1%	45-60 min.	0,5-2%	20-45 min.	30-60 min.
Clorprocaina	-	-	2%	-	1%	-	-	-	-
Tetracaina	0,5% ochi, 2% nas, faringe	30-60 min.	0,4-0,5%	Limitat	0,1-0,2%	limitat	-	-	limitat

Anestezicele locale cu structură esterică

Primul anestezic utilizat în practica medicală a fost cocaina. Actualmente nu se mai utilizează pe larg, întrucât este foarte toxică și se dezvoltă dependența medicamentoasă (cocainism).

Cocaina este un alcaloid din frunze de *Erythroxylon coca*. După cum s-a menționat, actualmente cocaina nu se utilizează drept anestezic local. Ea prezintă interes toxicologic și narcologic.

Cocaina determină efecte sistemice de tip simpatomimetic, exprimate sub formă de vasoconstricție, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, midriază, scăderea peristaltismului intestinal.

Absorbită în circulația generală, *cocaina* determină la nivelul SNC efecte excitante cu stimularea respirației, a centrului vasomotor și a centrului vomiei, euforie cu logoree, dispariția senzației de oboseală. La doze toxice apar halucinații și convulsii clonico-tonice.

Mecanismul implicat în apariția efectelor sistemice este reprezentat de stimularea verigii simpatice, deoarece *cocaina* favorizează eliberarea catecolaminelor din terminațiunile noradrenergice, împiedică recaptarea acestora și posedă suplimentar acțiune simpatomimetică directă la nivelul receptorilor.

Intoxicația acută apare în cazul administrării abuzive a cocainei, în doze relativ mici (30-50 mg), pe mucoasa inflamată a căilor respiratorii. Se manifestă prin neliniște, confuzie mentală, uneori delir, convulsii, tahipnee, hipertermie; ulterior se instalează acțiunea deprimantă centrală, exprimată prin colaps, respirație neregulată și rară, apoi stop respirator.

Combaterea intoxicației acute constă în administrarea intravenoasă de diazepam sau fenobarbital, în situația în care predomină fenomenele respiratorii și în controlarea ventilației și susținerea tensiunii arteriale, în faza de deprimare centrală.

Intoxicația cronică (cocainomania) se caracterizează prin dependența psihică puternică, toleranța și dependența fizică fiind nesemnificative. În cursul evoluției acestei intoxicații apar euforie, logoree, dispariția senzațiilor de sete, foame și oboseală, midriază, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, cașexie, degradare fizică și psihică. Datorită vasoconstricției de durată, se produce perforarea septului nazal și apar leziuni trofice ale mucoasei nazale.

Tratamentul acestui tip de intoxicație constă în suprimarea administrării medicamentului, sub supraveghere medicală, în centre de specialitate. Sindromul de abținere apărut la întreruperea administrării este moderat și se manifestă prin oboseală, depresie mentală, hiperfagie.

Actualmente cocaina nu se mai utilizează nicăieri în lume datorită efectului său adictiv puternic!

Procaina clorhidrat (Novocaina[®], Aminocaina[®], Sintocaina[®], Pancaina[®]) este, din punct de vedere chimic, un ester al acidului paraaminobenzoic cu dietilaminocetanoli. Are un pKa de 8,9 și este puțin solubilă la pH-ul fiziologic. Efectul anestezic local se instalează lent, în 15-20 de minute și are durată scurtă: se menține 45-60 minute pentru infiltrații, 20-45 minute pentru anestezia tronculară și 35-60 min pentru rahianestezie. Asocierea adrenalinei prelungeste efectul local.

Are potență relativ mică, de 3-4 ori mai mică decât cocaina, dar și toxicitatea este de 4 ori mai redusă.

Procaina se indică în anestezia prin infiltrație, injectabil, sub formă de soluție 0,5-1% (20-100 ml), pentru blocaje de nervi (anestezie tronculară), injectabil 2-5 ml soluție 1%, în rahianestezie administrând intrarahidian 1-2 ml soluție 4-8%, în ulcer sau gastralgii, sub formă de soluție 0,5-1%, 15-20 ml, administrată oral.

În stomatologie, procaina se folosește sub formă de soluție 0,5% pentru anestezia prin infiltrație la nivelul părților moi ale feței și regiunii cervicale, sub formă de soluție 1% pentru anestezia plexală, sub formă de soluție 2% pentru anestezia tronculară periferică și soluție 4% pentru anestezia tronculară bazală. În stomatologie se folosește pentru anestezia prin infiltrație sau tronculară înaintea preparării tesuturilor dentare dure, amputării și extirpării pulpei, extracției dentare, inciziilor și altor intervenții stomatologice, de asemenea cu scopul jugulării durerii în maladiile articulației temporomandibulare, gingivite, glosite.

Pentru efectele generale procaina se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, 15-20 ml, soluție 0,5-1% în 15-20 minute, cu monitorizarea tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și a respirației.

Procaina determină vasodilatație locală, care reprezintă un efect nedorit, pentru că provoacă amplificarea ratei de absorbție de la locul administrării, cu reducerea duratei anesteziei. De aceea, pentru a crește durata efectului anestezic, se impune asocierea unei substanțe vasoconstrictoare. Efectul vasodilatator local poate fi speculat în tratamentul spasmelor vasculare periferice, situație în care procaina se administrează intraarterial sau periarterial.

Administrată intravenos, procaina realizează o serie de efecte sistemice, cum ar fi efect antispastic la nivelul digestiv (prin acțiune directă pe musculatura netedă digestivă, cât și prin acțiune asupra ganglionilor vegetativi și sistemului nervos central), sedare, analgezie, efect antiemetic. Prezintă suplimentar efecte antiaritmice, alfa-adrenoblocant, curarizant, efecte stimulatoare asupra metabolismului.

Procaina introdusă intramuscular câte 100 mg o dată la 2 zile sau administrată oral, câte 200 mg zilnic, în cure repetate, poate avea efecte favorabile la persoanele în vârstă, cu astenie, tulburări de somn, nervozitate, dificultăți de memorizare și de concentrare a atenției, apatie. Sunt în deosebi eficace în acest sens, preparatele biotrofice originale românești, precum sunt Gerovitalul și Aslavitalul. Concentrațiile sistemice mici realizate de aceste doze ameliorează troficitatea tisulară și pot întârzia procesul de îmbătrânire. Au fost descrise, de asemenea, efecte nootrope de tipul celor ale piracetamului. Probabil, că acțiunile biotrofice ale procainei se datorează stabilizării membranelor și intervenției biochimice ale celor doi produși de metabolism - acidul p-aminobenzoic și dietilaminoetanol.

Introducerea intravenoasă, în perfuzie, a soluției 1% de procaină (4 mg, respectiv 4 mg/kg, în decurs de 20 de minute), în condiții de monitorizare, poate calma durerile postoperatorii sau ale arsurilor. Injectarea intravenoasă a 5 ml din soluția 1%, lent și cu prudență (0,5 ml/min, bolnavul fiind culcat), poate realiza beneficii terapeutice în diferite alte stări dureroase ca cefalee, dureri canceroase. De asemenea, poate fi utilă pentru combaterea tulburărilor circulatorii ale endarteritei obliterante.

rante, boli Reynaud, degerăturilor etc. Pentru aceste indicații, soluția de procaină poate fi injectată și periarterial sau intraarterial.

Procaina se absoarbe repede de la locul injectării. În organism este rapid hidrolizată, mai ales de colinesteraza plasmatică.

Procaina are și o serie de acțiuni asupra următoarelor sisteme de organe și procese fiziologice:

1. *sistemul nervos central*: inhibă sensibilitatea zonei motorii a cortexului cerebral și reflexele viscerale, stăpulează activitatea centrului respirator;
2. *sistemul nervos vegetativ*: reduce eliberarea de acetilcolină exercitând astfel acțiunea colinoblocantă,
3. *tubului digestiv*: reduce tonusul musculaturii netede și peristaltismul intestinal, inhibă secreția glandelor digestive;
4. *aparatul cardiovascular*: acțiunea hipotensivă și antiaritmică,
5. *reduce diureza*,
6. *inhibă metabolismul glucidic și lipidic*

Indicații. Se utilizează pentru anestezie locală, colici renale (blocaj paraneural), colici ulcerose, hemoroizilor, fisurilor anale

Anestezicul este în general bine suportat.

Efectele adverse ale procainei sunt reprezentate de toxicitatea hepatică marcată, manifestările alergice, accidentele circulatorii cu hipotensiune arterială (prin vasodilatație arterioară și venulară), colaps, stop cardiac, fenomenele excitatorii nervoase (chiar convulsii la doze mari sau administrare intravenoasă rapidă), paralizia respirației, antagonizarea efectului antimicrobian al sulfamidelor (deoarece acidul paraaminobenzoic din structură reprezintă factor de creștere pentru microorganisme). Reacțiile alergice sunt mai frecvente decât pentru lidocaină și sunt încrucișate cu alte anestezice cu structură esterică. Posibilitatea reacțiilor alergice impune investigarea hipersensibilității

Contraindicații: alergi la procaină, la alte anestezice cu structură esterică și la acidul p-aminobenzoic, este necesară prudență la bolnavii cu alergii medicamentoase cunoscute.

Se impune prudență în administrarea *procainei* la bolnavii cu insuficiență cardiacă, tulburări de ritm, miastenii, epilepsie, șoc septic sau în cazul asocierii cu *blocante neuromusculare cu depolarizare prelungită*, cum este succinilcolina (apare competiție pentru metabolizarea de către colinesteraze).

Înrudite cu procaina, de utilizare mai recentă sunt *cloroprocaina*, cu acțiune mai rapidă, potență mai mare și toxicitate mai mică și *tetracaina*, cu acțiune mai prelungită, potență și toxicitate mai mare. Tetracaina este foarte activă și în aplicații pe mucoase.

Tetracaina (Dicaina[®]) este un ester al acidului paraaminobenzoic, la fel ca și procaina. Are acțiune anestezică locală instalată lent (5-10 minute de la administrarea locală și de durată mare 3-4 ore).

Se administrează topic, sub formă de unguente sau soluții 0,5%, în afecțiuni oftalmologice sau sub formă de soluții 2% în afecțiuni ale mucoasei nazale sau faringiene.

În practica stomatologică se utilizează pentru anestezia superficială a mucoasei bucale (sol. 0,5%), pentru anestezie în tratarea cariei dentare și a pulpei (sol. 2-3%).

Tetracaina este un preparat cu toxicitate înaltă, de aceea se folosește în asociere cu vasoconstrictoare, deoarece dicaina dilată vasele și prin aceasta amplifică absorbția proprie și crește toxicitatea.

Intoxicația cu tetracaină decurge în două stadiu. În primul stadiu se constată agitație motorie, neliniște, convulsii, greață și vomă. Stadiul de excitație trece în faza de inhibiție cu dezvoltarea hipotoniei, insuficienței cardiovasculare, inhibarea respirației. Moartea survine ca urmare a paraliziei centrului respirator. Ajutorul trebuie acordat în primul stadiu, îngând mucoasele cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Parenteral se administrează analeptice (cafeină, niketamidă etc.) în scopul prevenirii inhibării centrilor vasomotor și respirator.

Benzocaina (Anestezma[®]) este un ester al acidului paraaminobenzoic cu etanolul, folosit în exclusivitate în anestezia de suprafață, aplicat pe tegumentele și mucoasele lezate.

Indicații: în gingivite, stomatite, arsuri tegumentare, ragade, fisuri anale, sub formă de comprimate pentru supt, soluții, unguente și respectiv, supozitoare, cu 0,5% benzocaină.

În medicina dentară se folosește ca preparat topic aplicat pe mucoasă, înaintea injecției cu un alt anestezic local.

Soluția ulceroasă de 5-20% se folosește pentru anestezia aplicativă a mucoasei bucale, pentru tratarea stomatitelor, glositelor, eritemului exudativ, pasta sau pulberea de benzocaină se aplică pe țesutul dentar dur pentru atenuarea durerii.

Exemple:

Rp.: Benzocaină 1,0
Ulei de piersic 20,0
M D S. Pentru anestezia mucoasei.

Rp.: Benzocaină 2,0
Glicerol 20,0
M D S. Pentru anestezia mucoasei.

Rp.: Benzocaină 3,0
Tetracaină 0,5
Mentol 0,05
Eter pentru narcoză 6 ml
Alcool etilic 95% 3,3 ml
Cloroform 1 ml
M D S. Pentru anestezia superficială a mucoasei.

Rp.: Mentol 1,25
Benzocaină 0,5
Procaină 0,5

Mezocaină 0,5

Alcool etilic 70% - 50 ml

M D S. Local pentru anestezia aplicativă a țesuturilor dentare dure.

Piromecaina (Bumecaina[®]) după durata și potența acțiunii nu cedază tetracainei însă este mai puțin toxică. Anestezia se instalează la a 2-a minută. Profunzimea pătrunderii anestezicului constituie 3-4 mm.

Indicații: anestezie superficială în stomatite, gingivite, glosite, pulpite reziduale, pentru reducerea refluxului de vomă mări înaintea efectuării radiogramelor intrabucale, pentru anestezia locului injecției.

Reacții adverse: uneori pot apărea reacții inflamatorii acute în stroma conjunctivală subepitelială și stratul muscular.

Anestezicele locale cu structură amidică

Articaina (Ultracaină[®], Ultracaină D-5[®], Ultracaină D-S Forte[®], Septanest[®]) - este singurul anestezic local care are un înel tiufen, ce asigură lipofilia. Se hidrolizează prin esteraze în plasmă și ficat. Ultracaina este de 6 ori mai puternică ca procaina și de 3 ori ca lidocaina și mepivacaina, grație difuziunii exclusive în țesuturile conjunctiv și osos.

Indicații: pentru anestezia prin infiltrație, conducere epidurală, spinală. În stomatologie se folosește la prepararea țesuturilor dentare dure, sub plombă, implant, semicoroană, coroană, la incizia mucoasei bucale, amputarea și extirparea pulpei, dinților, rezecția apexului radicular, cistotomie, mai întâi de toate la bolnavii cu boli somatice grave. În medicina dentară se utilizează în concentrație 4% cu adrenalina 1/100000 sau 2/100000. Avantajele majore sunt datorate difuziunii largi. De obicei pentru anestezia intervențiilor, efectuate pe mandibulă, se utilizează anestezia tronculară, deoarece grosimea osului maxilar la majoritatea pacienților face dificilă obținerea efectului adecvat la efectuarea anesteziei prin infiltrație. Remedii pe bază de articaină permit de a efectua intervenții fără durere pe țesuturile dentare ale mandibulei în porțiunea anteroară, inclusiv premolaru, prin anestezie infiltrativă. Aceasta dă posibilitatea de a limita indicațiile pentru utilizarea anesteziei tronculare pe mandibulă, ce reduce probabilitatea evoluției complicațiilor potențiale, legate de efectuarea acestei metode de anestezie.

Articaina soluție 4% cu epinefrină 1/200000 este remediu de elecție în necesitatea utilizării anesteticului local în perioada sarcinii și lactației (articaina rău pătrunde prin bariera placentară și nu se elimină cu laptele), iar toxicitatea sistemică inferioară și perioada de înjumătățire scurtă permite de a folosi cu o siguranță mai mare în maladiile sistemelor cardiovascular și endocrin. Anestezia palatinalului moale se obține după infiltrație la nivelul maxilarului, iar anestezia pulpară sau a dinților după anestezia prin infiltrație a mandibulei. Anestezia pulpei apare la 2 minute de la injectare. Durata anesteziei prin articaină 4% cu adrenalina 1/200000 este similară cu cea realizată cu lidocaină 2% cu adrenalina 1/200000. Doza maximă este de 7 mg/kg.

Cu excepția proprietăților de anestezie la resorbție poate manifesta acțiune ganglioblocantă, spasmolitică, de asemenea, anticolinergică slab pronunțată.

Indicații. în anestezie prin infiltrație, tronculară, epidurală și rahidiană (spinală). În stomatologie se folosește la prepararea țesuturilor dentare dure sub plombă, implant, semicoroană, coroață, la incizia mucoasei bucale, la amputarea și extirparea pulpei, extracția dentară, rezecția apexului dentar, cistotomie, în primul rând, la pacienți cu maladii somatice grave.

Reacții adverse: preparatul se suportă bine, însă la supradozare sunt posibile greață, vomă, tremor muscular. Resorbția masivă provoacă inhibarea funcției cardiace, hipotensiune arterială și deprimarea respirației până la stop. Nu sunt excluse reacțiile alergice, șocul anafilactic. Trebuie, de asemenea, de avut în vedere și efectele adverse ale epinefrinei, care este parte componentă a soluțiilor Ultracain D-S[®] și Ultracain D-S forte[®].

Contraindicații: hipersensibilitate la articaïnă și epinefrină. Reieșind din prezența epinefrinei, sunt următoarele contraindicații: insuficiență cardiacă decompensată, glaucomul cu unghi închis, tahiaritmii, sindromul Adams-Stokes, astmul bronșic. Este contraindicată administrarea intravenoasă, se va evita injectarea în regiunea inflamației.

Formele farmaceutice:

Ultracain A[®] - soluție 1% și 2% pentru injecții în fiole câte 20 ml (în 1 ml se conține 10 și 20 mg articaïnă și 0,006 mg epinefrină).

Ultracain D-S[®] - soluție pentru injecții în fiole câte 2 ml, carpule câte 1,7 ml, în ambalaj câte 100 și 1000 bucăți (în 1 ml se conține 40 mg clorhidrat de articaïnă și 6 mcg clorhidrat de epinefrină, adică 1:200000).

Ultracain D-S forte[®] - soluție injectabilă în fiole câte 2 ml, capsule câte 1,7 ml în ambalaj câte 100 și 1000 bucăți (în 1 ml se conține 40 mg clorhidrat de articaïnă și 12 mcg clorhidrat de epinefrină, adică 1:100000).

Soluție injectabilă Ultracain hiperbar[®], care conține în 1 ml 50 mg articaïnă și 100 mg monohidrat de glucoză (pentru anestezie rahidiană).

Septanestul[®] diferă de articaïnă prin prezența în componența sa a EDTA, ce sporește riscul evoluției reacțiilor alergice.

Obustezina[®] (ultracaină plus epinefrină) diferă de ultracaină cu conținutul mai mic de sulfat (cu 10%). Se recomandă pentru utilizare la pacienți vârstnici și în practica stomatologică pediatrică.

Lidocaina (Xilocaină[®], Xicaină[®], Clorhidrat De Lidocaină, Lidocaton[®]) este un anestezic local cu structură amidică, derivat al xilidinei, activ în toate tipurile de anestezie locală, inclusiv anestezia de contact (sub formă de soluție 2-4% sau unguent cu lidocaină 5%). Efectul anestezic este de 4 ori mai mare decât la procaină, toxicitatea fiind de 2 ori mai mare. Se absoarbe rapid, se metabolizează lent, acționează mai lung decât procaina, de obicei 1-1,5 ore. Efectul anestezic local se instalează la 2-5 minute de la administrarea prin infiltrație a soluției de lidocaină 1% sau intrarahidiană (soluție 4%) și după 10-15 minute, în cazul anesteziei plexale (soluție 2%).

Metabolizarea lidocainei se realizează aproape în totalitate la primul pasaj hepatic, sub acțiunea amidazelor. Numai 2% din doza totală administrată se elimină renal, sub formă nemodificată.

Lidocaina nu provoacă efect vasodilatator local, însă pentru a crește durata anesteziei locale, se recomandă asocierea cu o substanță vasoconstrictoare, de tipul noradrenalinei sau adrenalinei, în concentrație de 1/100000 - 1/200000.

Administrată intravenos sau după absorbția de la locul administrării, lidocaina produce efecte sistemice: sedative, analgetice, anticonvulsivante, antiaritmice.

Indicații. se folosește pentru toate tipurile de anestezie locală. Pentru anestezia aplicativă, prin infiltrație sau tronculară se utilizează înaintea extirpării dentare, inciziilor și altor intervenții stomatologice, înaintea preparării țesuturilor dure și devitalizării pulpei dentare, înaintea tratamentului stomatitelor și parodontopatiilor, luării amprentelor și obținerii radiogramelor intrabucale în reflexul emetic sporit. Se utilizează în intoleranța procainei. Alte indicații ale lidocainei sunt reprezentate de starea de rău epileptic și aritmiile ventriculare (mai ales cele pe fond de infarct miocardic sau cele din intoxicația digitalică), anestezie superficială pentru bronhoscopie și în practica ORL.

Reacțiile adverse: insensibilitatea și eficacitatea anesteziei locale cu utilizarea lidocainei depind de dozarea corectă și tehnica administrării, de măsurile de precauție luate și pregătirea acordării asistenței necesare. Lidocaina poate produce efecte toxice acute la administrarea intravenoasă accidentală, absorbția rapidă sau supradozare.

Reacția din partea SNC se poate manifesta prin excitație sau depresie, amețeli, acufene, somnolență, euforie, parestzii, dezorientare, fasciculații musculare, hipotensiune arterială.

Mai rar se observă reacții alergice și excepțional hipertermie malignă.

În caz de supradozare (doza maximă este de 4 mg/kg corp/zi) sau administrare intravenoasă rapidă, lidocaina poate determina convulsii, tahicardie, tahipnee, hipertensiune arterială, urmate de comă, bradicardie, hipotensiune, deprimare respiratorie.

Pacienților se va lămuri cum se va evita traumele întâmplătoare ale buzelor, limbii, mucoasei obrazului, țesuturilor palatinului moale după instalarea anesteziei. Ingerarea alimentelor este necesar de a o amâna la restabilirea sensibilității.

Contraindicații: miastenie gravă, alergii la medicament, insuficiență cardiovasculară severă, bloc atrioventricular gradul II-III, șoc, antecedente convulsive, sindromul WPW, insuficiență hepatică severă. Cu prudență de folosit la pacienții cu hipertensiune arterială netratată.

Mepivacaina (Mepicaton[®], Scandicaină[®], Scandonest[®], Carbocaina[®]) este un anestezic local cu structură amidică, asemănător chimic și farmacologic lidocainei, cu efect de durată medie (până la 3 ore) și toxicitate sistemică și neurotoxicitate relativ redusă față de lidocaină.

Este utilizată frecvent în diversele proceduri de anestezie regională, cum ar fi anestezia regională intravenoasă, anestezia prin infiltrație, anestezia plexală și blocul nervilor periferici, în concentrații care variază între 0,5-2%, având debut al acțiunii și durata efectului comparabile cu ale lidocainei și prilocainei.

Față de lidocaină are efect cu durată ceva mai mare, datorită acțiunii sale vasodilatatoare mai puțin pronunțate. Este mai bine suportată. Se poate folosi fără adrenalină. În stomatologie, se folosește fie soluție 2% asociată cu 1/20000 vasocon-

strictor sau soluție 3%, fără vasoconstrictor. Doza administrată o dată nu trebuie să depășească 300 mg.

Indicații: anestezie locală în diversele intervenții terapeutice și chirurgicale în cavitatea bucală, inclusiv îndepărtarea mucoaselor în intubarea traheală, bronhoscopia, tonsillectomie etc.

Reacții adverse: (posibile, mai ales, la depășirea dozei sau la administrarea intravasculară) - euforie, depresie, dizatrie, tulburări ale deglutiției, vedere convulsii, inhibarea respirației, comă, bradicardie, hipotensiune arterială, reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la anestezicele amidice și parabone. Cu prudență se folosește la gravide și la vârstnici.

Scandonesc® soluție 2% în carpule câte 1,8 ml (conține 36 mg clorhidrat de mepivacaină și 0,018 mg adrenalină); soluție 2% în carpule câte 1,8 ml (conține 36 mg clorhidrat de mepivacaină și 0,018 mg tartrat de noradrenalină); soluție 3% în carpule câte 1,8 ml (conține 54 mg clorhidrat de mepivacaină fără componenta vasoconstrictoare).

Bupivacaina (Anocamă®, Marcaină®, Duracaină®, Norcaină®) este un anestezic local asemănător structural cu mepivacaina, fiind analogul butilic al acesteia. Are potență mare și efect prelungit (până la 5,5 ore în anestezie tronculară și 12 ore la cea prin infiltrație) datorită liposolubilității marcate și capacității mari de legare de proteinele plasmatiche. Efectul anestezic local se instalează mai lent în comparație cu lidocaina și mepivacaina (10 - 15 minute de la administrare).

De 6 - 16 ori este mai activă și de 7 - 8 ori mai toxică decât procaina. Produce vasodilatație puternică și, de aceea, se utilizează în combinație cu adrenalina. În stomatologie - sub formă de soluție 0,5%. Efectul anestezic evoluează rapid (pe parcursul a 5 - 10 minute).

Soluția 0,125% bupivacaină conferă analgezie moderată, fără relaxare musculară, fiind indicată în anestezia peridurală cu infuzie continuă și în realizarea analgeziei în cursul nașterii pe căi naturale. Pentru această din urmă indicație se poate folosi și soluție 0,25%.

Cea mai utilizată soluție în rahianestezie (3 - 4 ml), ca și în anestezia peridurală simplă (15 - 20 ml) este cea de 0,5%; ea este hipertonică sau izotonică cu lichidul cefalo-rahidian și asigură analgezie de lungă durată (peste 4 ore), cu relaxare musculară, ce permite intervenții chirurgicale asupra membrilor inferioare, micului bazin sau operații cezariene. Acțiunea analgezică se prelungește și după încetarea anesteziei, ce micșorează necesitatea în analgezie postoperatorie.

În anestezia prin infiltrație, anestezia plexală și în cea pentru blocajul nervilor periferici se folosesc soluție de bupivacaină 0,25 - 0,5%, în cantități de 10 - 15 ml.

Pentru realizarea analgeziei postoperator sau pentru combaterea durerilor de alte cauze, se poate apela la administrarea continuă de soluție 0,25%, cu eliberare la necesitate.

Utilizarea în obstetrică este justificată de toxicitatea redusă a bupivacainei asupra fătului. Totuși, FDA (Food and Drug Administration) recomandă a nu se folosi soluția 0,75% în ultimul trimestru al sarcinii, datorită deprimării cardiace semnificative, pe care o exercită asupra mamei, care este dificil de combinat

Indicații: analgezie postoperatorie, efectuarea blocajelor curative, anestezie în timpul operației când nu este necesară miorelaxarea, de asemenea, pentru anestezia prin infiltrație și tronculară.

Efecte adverse: de obicei, preparatul se suportă bine, însă supradozajul poate produce inhibarea SNC, pierderea conștiinței, stop respirator. Sunt posibile hipotensiune arterială, tremor, colaps, aritmie, disociația electromecanică, inhibiția funcției cardiace până la stop. La suplimentarea soluției cu adrenalină este necesar de a lua în vedere efectele adverse ale acestora (tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii).

Forma de eliberare: soluții 0,2%, 0,5% și 0,75% în fiole, flacoane câte 20, 50 și 100 ml.

Anecaină soluție injectabilă în flacoane câte 20 ml în ambalaj câte 5 bucăți (1 ml conține 5 mg clorhidrat de bupivacaină)

Etidocaina (Duranesi®) este un derivat, omolog lipofil al lidocainei cu potență mare datorită liposolubilității marcate și volumului mai mare de distribuție.

Acțiunea anestezică locală este rapidă și durabilă (4-8 ore). Poate produce blocarea marcată a nervilor motori. Se folosește în concentrații de 1-1,5% pentru blocarea nervoasă periferică. Poate fi asociată cu adrenalina 1/200000. Doza maximă este 3 mg/kg (4,5 mg/kg când se asociază cu adrenalina).

În medicina dentară are aceleași indicații ca și bupivacaina în blocul regional. Pentru tehnicile de anestezie prin infiltrație în proceduri chirurgicale, se folosește în concentrații de 1,5% cu 1/200000 adrenalină. Anestezia pulpară se instalează în 2-3 minute, iar durata de acțiune este asemănătoare bupivacainei. În anestezia regională pe mandibulă posedă aceeași eficacitate ca și soluția 2% lidocaină, iar în anestezia prin infiltrație pe maxilarul superior nu produce anestezia suficientă a dinților. Anestezia țesuturilor moi în regiunea infiltrației este destul de durabilă - cu 2-3 ore mai mult, decât la utilizarea lidocainei cu adrenalină.

Indicații: anestezie prin infiltrație și regională (tronculară).

Reacții adverse. afară de efectele adverse, caracteristice pentru anestezicele locale amidice, este posibilă hemoragia postoperatorie (ex. după extirpație dentară).

Contraindicații: nu se recomandă utilizarea în cazurile traumei operatorii mari potențiale din cauza posibilității hemoragiei la pacienți cu maladii sanguine, după stările, însoțite de pierderi de sânge în tulburările funcției sistemului cardiovascular, în intoleranța individuală a preparatului și în timpul sarcinii.

Forma de livrare: soluție 1,5% pentru injecții cu vasoconstrictor 1/200 000

Prilocaina (Citanesi®, Xilonest®) este un anestezic local cu structură amidică (derivat al toluidinei), cu efect instalat mai lent decât în cazul lidocainei, dar de durată ceva mai mare (aproximativ 2 ore). Preparatul este cu circa 30-50% mai puțin toxic ca lidocaina, dar și mai puțin activ. Soluția 1% de prilocaină cu octapresina asigură durata anesteziei locale pe pulpa dentară pe parcursul a 45 minute. Spre deosebire de noradrenalină și adrenalină, octapresina nu interacționează cu antidepressivele. La asocierea prilocainei cu octapresina nu se produce ischemie la locul injectării, de aceea efectul hemostatic nu este pronunțat. La utilizarea prilocainei

în doze peste 400 mg, metabolizii lui contribuie la formarea methemoglobinei. Din această cauză nu se recomandă depășirea dozei de 600 mg prilocaină.

Prilocaina nu trebuie administrată în anestezia obstetrică și la pacienți cu anemie.

Indicații: anestezie regională și prin infiltrație.

Reacții adverse: poate apărea indispoziție tranzitorie, cefalee, frisoane, senzație de anxietate. Sunt posibile reacții alergice.

Trimecaina (Mesocaina[®]) depășește potența și durata acțiunii procainei de 2 ori, fiind mai toxică ca procaina de 1,5 ori. Produce rapid anestezie regională, prin infiltrație, peridurală și rahidiană. Nu manifestă acțiune iritantă, relativ este puțin toxică. Adăosul la soluția de trimecaină a norepinefrinei produce vasoconstricție locală, ce conduce la încetinirea absorbției trimecainei, asigurând potențarea și prelungirea acțiunii anestezice și reducerea celei sistemice.

Se utilizează în anestezia prin infiltrație și tronculară soluții de 1 și 2%. Dozele maxime pentru o dată la utilizarea soluției de 1% este de 1,0 g, soluției de 2% 200 mg (10 ml). Spre deosebire de procaină, trimecaina asigură anestezie calitativă în regiunea inflamației. Anestezia se instalează peste 6 - 8 minute.

În ultimii ani preparatul se folosește mai rar din cauza complicațiilor frecvente sub formă de inflamație și contracturi postinjectabile.

Indicații: se utilizează în anestezia aplicativă, prin infiltrație sau tronculară înaintea extirpației dentare, incizii și alte intervenții stomatologice, înaintea preparării țesuturilor dure și devitalizării pulpei dentare, tratamentului stomatitelor și parodontopatiilor, obținerii radiogramelor intrabucale în reflexul emetic pronunțat. Se utilizează în intoleranța procainei.

În ultimii ani, preparatul se utilizează mai rar din cauza complicațiilor frecvente sub formă de inflamație și contracturi postinjectabile.

Reacții adverse: poate provoca paliditatea feței, cefalee, anxietate, greață, reacții alergice sub formă de urticarie.

Contraindicații: bradicardie sinusală (mai puțin de 60 bătăi/min), bloc atrio-ventricular deplin, maladii ale rinichilor și ficatului, de asemenea, în hipersensibilitate la preparat.

Exemple:

Rp: Trimecaină 2,5
Tetracaină (Dicaină) 0,5
Prednisolonă 0,25
Hidrocarbonat de sodiu 1,0
Hialuronidază 0,3
Glicerină 5,0

M D S Pastă pentru anestezie aplicativă a țesuturilor dentare dure. A fricționa pe suprafața plăgii dentare.

Rp: Trimecaină 6,0
Tetracaină (Dicaină) 0,3

Bicarbonat de sodiu 1,0
Hialuronidază 0,2
Glicerină 3,0
M.D.S. Pastă analgezică „Medinalginat”

Alte indicații ale anestezicelor locale

1. Aritmii ventriculare (fibrilație, extrasistole) - lidocaina, trimecaina.
2. Ca analgezic (1% intravenos) în dureri postoperatorii și combustii - procaina.
3. Migrenă, cefalee, dureri canceroase - procaina (1% - 5 ml, i.v.)
4. Combaterea tulburărilor circulatorii în endarterita obliterantă, boala Raynaud, degerături (peri- și intraarterial) - procaina.
5. Dereglări de somn, nervozitate, apatie, astenie, dificultăți de memorizare și concentrare la bolnavii în vârstă - procaina (i.m. câte 100 mg o dată la 2 zile sau oral 200 mg zilnic în cure repetate), Gerovital, Aslavital
6. Ameliorarea troficilor tisulare și întârzierea îmbătrânirii - gerovital, aslavital care conțin procaină.
7. Eriteme solare, arsuri gr.I, fisuri, înțepături de insecte etc., cu scopul combaterii durerii și pruritului - benzocaină
8. Afecțiuni ale mucoasei bucale - benzocaină.
9. Hemoroizi - benzocaină.
10. Epigastralgiu, vome - benzocaină, procaină.
11. Tratamentul stomatitelor, glositelor, eritemului - benzocaină, lidocaină
12. Carie dentară - tetracaină, benzocaină.
13. Pulpite - tetracaină, trimecaină.
14. Parodontite - lidocaină.

Reacțiile adverse:

1. Reacțiile alergice sunt relativ frecvente pentru compuși cu structură esterică. Pot apărea: prurit, erupții urticariene, sau eczematoase, dispnee, crize astmatice, chiar șoc anafilactic
2. Hipertermie malignă, un accident deosebit de grav, uneori pot produce anestezicele amidice. Predispoziția este transmisă genetic.
3. Bradicardie, hipotensiune - în urma paraliziei simpatice, vasodilatării arteriale și venoase, mai ales în rahianestezie.
4. Cefalee - în rahianestezie.
5. Somnolență și amețeli - lidocaina.
6. Convulsii, hipertensiune și tahiaritmie, tahipnee la introducerea intravenoasă rapidă a lidocainei, apoi comă, bradicardie, scăderea presiunii arteriale și deprimarea respirației.
7. Methemoglobinemie - prilocaina.

3.2. Blocantele neuromusculare (curarizantele)

Reprezentantul tipic al acestei clase este *curare* - otrăvă folosită de secole de către indienii din America de Sud pentru otrăvirea săgeților pentru vânarea animalelor. Prezintă un amestec de extract din plante tropicale (*Strychnos* și *Chondrodendron*). Compoziția chimică a diferitor tipuri de curare este neunivocă, însă principiul activ este alcaloidul tubocurarina.

Reprezentantul principal al acestor alcaloizi dextru-tubocurarina a fost utilizată pentru prima oară ca relaxant muscular în 1942.

Clasa blocanților neuromusculare include o serie de compuși, care interacționează cu receptorii nicotinici postsinaptici de la nivelul plăcii motorii, interferând mediația colinergică și producând paralizia musculaturii striate.

După mecanismul de acțiune se împart în trei grupe de blocante:

1 *Blocante neuromusculare antidepolarizante* - clorură de tubocurarină, pircuroniu, pancuroniu, vecuroniu, atracurium, alcuronium, mivacurium, tercuronium, mellestină. Reprezentanții acestei grupe interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul joncțiunii neuromusculare, pe care îi blochează, anihilând astfel acțiunea depolarizantă a acetilcolinei asupra membranei postsinaptice. Relația blocanților antidepolarizante cu acetilcolina este de tip „antagonism competitiv”. Antagoniști farmacologici ai acestor compuși sunt preparatele anticolinesterazice.

2 *Blocantele neuromusculare depolarizante* - iodură de suxametoniu (Ditilina[®], Istonon[®]). Sunt, de fapt, agonști nicotinici, care, ca și acetilcolina, interacționează cu receptorii nicotinici de la nivelul plăcii motorii, inducând depolarizarea membranei postsinaptice. Survine o perioadă scurtă de stimulare repetitivă, prin care se generează fasciculații musculare tranzitorii.

3 *Blocante neuromusculare mixte* - dioxonium.

Blocantele antidepolarizante produc succesiv hipotonie, atonie și, în final, paralizia musculaturii striate. Ordinea în care diversele grupe musculare sunt interesate urmează succesiunea: mușchii globului ocular, musculatura capului și gâtului, musculatura extremităților superioare și inferioare, mușchii abdominali, toracali și diafragmali. Recuperarea funcțională respectă ordinea inversă. Excitabilitatea și contractilitatea musculară nu se dereglează.

Caracteristicile paraliziei musculare determinate de *blocantele neuromusculare antidepolarizante* sunt următoarele:

- efectul blocant nu este precedat de contracții ale musculaturii striate,
- tetanosul produs prin stimularea cu frecvență crescută a nervului motor este antagonizat de *blocantele neuromusculare antidepolarizante*, chiar dacă stimularea continuă,
- efectul blocant este antagonizat de către *anticolinesterazice*.

Efecte adverse: unele dintre *curarizantele antidepolarizante* (vecuronium, rocuronium, doxacurium, piperacuronium) nu realizează efecte cardiovasculare. Celelalte determină anumite modificări cardiovasculare secundare stimulării sistemului nervos vegetativ sau ca urmare a eliberării de *histamină*.

Dextro-tubocurarina este un alcaloid, care până în prezent deține întâietatea printre preparatele curarizante. În administrare intravenoasă efectul miorelaxant se manifestă peste 1-2 min, cel maxim peste 5-7 min și se menține timp de 20-40 min. Tubocurarina se injectează doar după intubația bolnavului și trecerea lui la respirație asistată. În caz de reducere a circulației sanguine în mușchi și dereglări funcției renale și hepatice, acțiunea preparatului devine prolongată.

Tubocurarina, atracuriumul și mivacuriumul blochează preponderent N-colinoreceptorii mușchilor striati, iar în doze mari și colinoreceptorii ganglionilor vegetativi. Din aceste considerente, la o administrare rapidă se constată scăderea tensiunii arteriale. Favorizează eliberarea histaminei din țesuturi, fapt ce induce bronhospasm, șalorac, hipersecreția glandelor gastrice și intensificarea hipotensiunii arteriale.

Pancuroniumul determină tahicardie moderată prin acțiune vagolitică și prin eliberare de noradrenalină din terminațiile adrenergice, creșterea ușoară a debitului cardiac și valori minime asupra valorilor tensionale și a rezistenței vasculare sistemice.

Mellicina – alcaloid, care, spre deosebire de reprezentanții precedenți, este absorbit în tubul digestiv. Nu provoacă relaxarea completă a întregii musculaturii striate, activitatea mușchilor respiratori fiind păstrată. Se utilizează în boala Parkinson și maladiile, însoțite de hipertonusul mușchilor scheletici și tulburarea funcției motorii.

Blocul neuromuscular indus de curarizantele cu depolarizare prelungită are următoarele caracteristici:

- este precedat de fasciculații sau contracturi musculare;
- efectul blocanților neuromusculari depolarizante nu este antagonizat de anticolinesteraze.

În grupa blocanților neuromusculari prin depolarizare prelungită sunt încă în uz *decametoniul, succinilcolina, suxetoniul* și *carboloniul*. Dinre acestea, *succinilcolina* este singurul reprezentant care prezintă interes practic.

Succinilcolina se administrează uzual intravenos, în doze variind între 1-1,5 mg/kg corp. Acțiunea se instalează după 30 de secunde de la administrarea intravenoasă și durează 4-6 minute. Efectul miorelaxant este precedat de fasciculații musculare dureroase, apariția lor putând fi contracarată prin administrarea intravenoasă prealabilă a unui narcotic sau administrarea de doze subapneizante de curarizant antidepolarizant.

Administrarea *succinilcolinei* poate induce apnee prelungită la pacienții cu concentrații scăzute ai pseudocolinesterazei plasmatică. Concentrația scăzută a pseudocolinesterazei plasmatică, consecință a insuficienței hepatice, malnutriției, anemiilor severe sau sarcinii reprezintă o contraindicație a *succinilcolinei*.

Fasciculațiile musculare se pot asocia cu hiperpotasemie, rabdomioliză, mioglobinurie, creșterea tranzitorie a presiunii intraoculare și intragastrice.

Bradycardia cu scăderea tensiunii arteriale, precum și aritmiile cardiace, favorizate de hiperpotasemie, pot însoți administrarea *succinilcolinei*.

La pacienții cu predispoziție genetică, *succinilcolina* poate declanșa un episod de hipertermie malignă.

Efectele cardiovasculare nedorite (bradicardie, ritm joncțional, extrasistole, stop cardiac) pot fi prevenite prin administrarea intravenoasă prealabilă de *atropină* sau *glicopirilat*.

Alte efecte adverse care trebuie luate în evidență, sunt reprezentate de creșterea presiunii intragastrice, intraoculare și intracraniene. Riscul de creștere a tensiunii intracraniene și intragastrice poate fi redus prin administrarea prealabilă de *blocante neuromusculare antidepolarizante* (de exemplu, *pancuroniu*, în doză de 1 mg, i.v.).

Succinilcolina determină hipersecreție traheo-bronșică și salivară, care pot fi reduse prin administrare prealabilă de *atropină*.

Contraindicațiile absolute ale administrării *succinilcolinei* sunt următoarele: accident vascular cerebral cu deficit motor rezidual sau asociat cu hiperpotasemie, arsuri, leziuni traumatice ale coloanei vertebrale, traumatisme craniocerebrale închise, istoric familial sau personal de hipertermie malignă, alergie cunoscută la *succinilcolină*.

Contraindicațiile relative sunt reprezentate de plăgi oculare deschise, hipertensiune intracraniană, deficit de colinesterază plasmatică.

Utilizări terapeutice generale ale blocantelor neuromusculare

Principala utilizare clinică a *blocantelor neuromusculare* vizează obținerea relaxării musculaturii striate, în scopul facilitării diverselor manevre chirurgicale. Relaxarea musculară este, de asemenea, utilă pentru soluționarea corectă a proceselor ortopedice, în cazul fracturilor cu deplasarea fragmentelor osoase.

În asociere cu o serie de deprimate ale SNC (*tiobarbiturice*, *benzodiazepine*, *propofol*, *narcotice inhalatorii*), *succinilcolina* este indicată în situații care necesită obținerea relaxării musculare pentru o perioadă scurtă: intubație, endoscopie, manevre ortopedice, și în cazul aplicării de electroșocuri (pentru evitarea rupturilor musculare).

Ocazional, *blocantele antidepolarizante* pot fi utilizate pentru combaterea convulsurilor din diverse intoxicații, în tetanos, pentru facilitarea ventilației mecanice în terapie intensivă.

Implicațiile blocantelor neuromusculare în stomatologie

Blocantele neuromusculare sunt mai puțin implicate în practica stomatologică. Utilizarea acestora este oportună doar în fracturile de mandibulă, când relaxarea musculară este necesară pentru a permite manipularea fragmentelor osoase și în intervențiile laborioase de reconstrucție facială sau rezecții extinse de mandibulă, limbă etc., pentru diverse neoplazii. O altă indicație pentru curare este reprezentată de trismus, când nu există un alt mijloc mai conservator pentru a deschide gura (în scop diagnostic sau terapeutic). În această situație se poate apela la *blocante neuromusculare cu durată scurtă de acțiune (succinilcolină)*. *Succinilcolina* este folosită pentru intubația traheală în inducția anestezică, în cazul unor intervenții chirurgicale mai laborioase în domeniul stomatologic.

Tabelul 16

Preparatele medicamentoase, care acționează asupra inervației aferente

<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Forma de prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
Anestezicele locale		
Tetracaină Tetracainum	Pulbere în flacoane câte 0,1 g, pelicule oftalmice	Picături oftalmice 0,25%-2%, în otorinolaringologie soluție de 0,5-1%, viropalpebral.
Benzocaină Benzocainum	Pulbere, comprimate 0,3 g, unguent de 5%, supozitoare	Per oral câte 0,3 g, rectal - 0,05-0,1g pe mucoasă - soluție uleioasă de 5-20%, pe piele unguent de 5-10%, pudră.
Procaină Procainum	Pulbere; fiole, soluție 0,25 și 0,5% a câte 1, 2, 5, 10, 20 ml; fiole de 1 și 2% a câte 1, 2, 5, 10 ml; flacoane soluție 0,25 și 0,5% a câte 200, 400 ml, unguent de 5%; 10%, supozitoare rectale 0,1g	Pentru anestezie prin infiltrație - 0,25-0,5%, pentru anestezie de conducere 1-2%, pentru anestezie peridurală 2%, pentru anestezie locală 10-20%. Per oral câte 30-40 ml soluție de 0,25-0,5%, intravenos lent, câte 5-15 ml soluție de 0,25-0,5%. Intrarectal.
Trimecaină Trimecainum	Pulbere; fiole soluție 0,25% 10 ml; 0,5% 2, 5, 10 ml, 1% - 2, 5, 10 ml, 2% - 1, 2, 5, 10 ml, 5% - 1, 2 ml	Pentru anestezie prin infiltrație 0,25-0,5%, pentru anestezie de conducere 1-2%, pentru anestezie peridurală - 1-2%, pentru anestezie rahidiană 5%, pentru anestezie locală 2-5%.
Lidocaină Lidocainum „Otipax” „Calgei” „Emla”	Pulbere; fiole, soluție 1% -10 ml, 2% - 2, 10 ml, 10% - 2 ml. Flacoane, câte 16 ml. Gel oficial, câte 10,0 g. Cremă, câte 5,0 și 30,0 g	Pentru anestezie prin infiltrație - 0,25-0,5%; pentru anestezie de conducere 0,5-2%, pentru anestezie rahidiană 1-5%. Câte 3-5 picături în ureche de 3-4 ori pe zi. Pentru uz topic în stomatologie. Pentru anestezie locală a pielii și mucoaselor
Articaină Articainum (Litracainum)	Fiole, soluție 1, 2 și 4% câte 5, 10 și 20 ml.	Pentru anestezie prin infiltrație, regională, epi- și peridurală câte 2 ml până la 100 ml.
Ultracaină D-S Litracainum D-S Obisteziină (cu adăos de clorhidrat de epinefrină)	Fiole, soluție 2%, câte 2 ml Fiole, soluție 4%, câte 1,7 ml Fiole, soluție 5%, câte 2 ml	Pentru rahianestezie 2-5 ml (până la 10 ml)

Mepivacaină Mepivacainum	Fiole, soluție 1% și 3%, câte 1 ml și 5 ml Flacoane, soluție 1% câte 20 ml, 50 ml și 100 ml Cartușe, soluție 3% câte 1,8 ml	Pentru anestezie prin infiltrație în stomatologie câte 1-2 ml.
Benzofurocaină Benzofurocainum	Fiole, soluție 1% câte 2 ml, 5 ml și 10 ml	Pentru anestezie prin infiltrație în stomatologie câte 2-5 ml Ca analgezic i.v. (i.m.) câte 10-30 ml.
Bupivacaină Bupivacainum	Fiole (flacoane), soluție 0,25%, 0,5% și 0,75% câte 5 ml, 10 ml, 20 ml și 50 ml	Pentru anestezie prin infiltrație - soluție 0,25%. Pentru anestezie tronculară soluție 0,25-0,5%
Piromecaină Piromecainum, Bumecainum	Fiole, soluție 1% câte 10 ml Fiole, soluție 0,5%, 1% și 2%, câte 10 ml. Unguent, 5% câte 30,0 g	Subdural și peridural - soluție 0,25-0,5% i.v. (lent) - 10-15 ml. Anestezie locală. A badjona mucoasa bucală.
Curarizante		
Clorură de tubocurarină Tubocurarinum chloridum	Fiole, soluție 1% câte 1,5 ml	Intravenos, câte 0,04-0,05 ml/kg masă corp.
Clorură de suxametoniu Suxamethonium chloridum	Fiole, soluție 2% câte 12 ml, 5 ml și 10 ml Fiole, câte 0,1, 0,25 și 0,5 g	Intravenos, câte 0,075-0,01 ml/kg masă corp Înainte de utilizare se dizolvă în solventul atașat Intravenos, câte 0,075-0,01 ml/kg masă corp

Capitolul IV. MEDICAMENTELE CU ACȚIUNE ASUPRA INERVAȚIEI AFERENTE

Acest capitol cuprinde următoarele grupe de medicamente: astringente, mucilaginoase, iritante, adsorbante, absorbante, emoliente.

4.1. Astringentele

Astringentele aplicate pe mucoase, piele, suprafețele plăgilor produc indurația stratului tisular superficial (acțiune tanantă) cu micșorarea permeabilității datorită modificărilor fizico-chimice nespecifice ale colorizilor celulelor, lichidului extracelular, mucusului exudatului. Interacționând cu proteinele, ele formează albuminați (coagulare). Se formează o peliculă elastică densă, care protejează țesuturile de acțiunea substanțelor iritante, reducând durerea, care contribuie la îngustarea capilarelor, micșorarea hiperemiei, indurația peretelui vascular, scăderea secreției glandelor și activității enzimatice. Reducerea permeabilității vasculare blochează exudația. Micșorând activitatea enzimelor, preparatele stâng „incendiul metabolismului” în focarul inflamației. Totalitatea efectelor enumerate explică acțiunea antinflamatoare a astringentelor. Coagulând proteinele plasmactice, ele contribuie la oprirea hemoragiei capilare. Coagularea proteinelor celulei microbiene asigură acțiunea antimicrobiană.

Proprietățile enumerate permit utilizarea remedilor astringente în tratamentul proceselor inflamatorii în cavitatea bucală.

Clasificarea astringentelor:

În funcție de compoziția chimică, deosebim astringente organice și anorganice.

1. *Astringente organice*: tanină, decoct din coajă de stejar, infuzie din frunze de salvie etc.
2. *Astringente anorganice (sărurile metalelor grele)*: nitrat bazic de bismut, oxid de zinc, sulfat de zinc, sulfat de cupru, nitrat de argint, acetat de aluminiu (alaun).

Sărurile metalelor grele manifestă acțiune tanantă, usucă mucoasele. Drept consecință se pot forma fisuri, ce limitează folosirea acestor remedii în practica stomatologică.

Astringentele organice nu produc acțiune tanantă pronunțată, într-o măsură mai mică usucă țesuturile, ele fiind mai preferabile în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, glositelor, parodontitelor și altor procese inflamatorii în cavitatea bucală.

Substanțele astringente se conțin în multe plante: frunze de salvie (salbei), coajă de stejar, pojariniță (sunătoare), flori de mușețel și gălbenele, fructe de afin și mălin, frunze de ceai, flori de arnică, schpeți, sovârf, răculeț, rizom de sorbestre etc.

Infuziile și decocturile din aceste plante se utilizează pentru gargarisme „băile”, comprese în maladiile inflamatorii ale cavității bucale în angine, faringite, arsuri, ragade dermale. În maladiile tubului digestiv ele se administrează intern.

Din plantele, care conțin substanțe astringente, se obțin preparate oficinale originale cu acțiune antiinflamatoare, deodorantă, antimicrobiană pronunțată, de ex.: salvina (din frunze de salvie), romazulanul (din flori de mușețel). Aceste preparate pot fi utilizate local în maladiile mucoasei bucale și parodontului (irigarea, badijonarea mucoasei, introducerea meșelor, îmbibate cu preparat, în buzunarele gingivodentare etc.).

Tanina - acid tanic, se dizolvă bine în apă, alcool, glicerol. Posedă acțiune tanantă pronunțată. Se utilizează ca remediu antiinflamator pentru gargarisme în stomatite și gingivite (soluții de 1-2%), pentru badijonarea gingivilor (soluție de 10% în glicerol), ca remediu hemostatic în hemoragii capilare (soluție de 1%). În asociere cu iod și glicerol se utilizează pentru preluarea buzunarelor gingivale patologice în maladiile parodontului. Soluția de tanină se folosește pentru lavaj gastric în tratamentul intoxicațiilor intrucat ea precipită mulți alcaloizi și sărurile metalelor grele. Compuși care se formează nu sunt stabili și trebuie îndalurați din stomac (lavaj repetate) și din porțiunile inferioare ale intestinului (clisme).

Canități mari de tanină se conține în frunzele de ceai, de aceea infuzia tare de ceai se poate folosi pentru gargarisme, de asemenea ca remediu antiinflamator în procesele inflamatorii catarale ale mucoaselor (cavități bucale, nazale, ochi etc.). În maladiile intestinului deseri se utilizează tanalbina (tanină legată cu proteine), din care tanina se eliberează lent (pe măsura digestiei proteinei), manifestand acțiune pe o porțiune mare a intestinului. Administrarea taninei în aceste condiții este puțin eficientă, intrucat ea pierde activitatea sa în stomac legandu-se de proteinele alimentelor. În infecțiile intestinale se utilizează de asemenea preparatul tansal în componența căruia deopotrivă ca tanina se conține și fenilsalicilatul cu acțiune antimicrobiană.

Nitratul bazic de bismut se folosește extern în inflamația tegumentelor și mucoaselor sub formă de gargare, comprese, îngări, pudre și intern în maladiile inflamatorii ale tubului digestiv. Actualmente preparatele coloidale de bismut se utilizează pe larg în tratamentul ulcerului gastroduodenal (De-nol® ș.a.).

În practica stomatologică se utilizează de asemenea un sir de preparate complexe

Parodontaxul este un preparat combinat sub formă de pastă, care conține suc de echinacee, tinctură de ratanie, tinctură de mirt și mușețel, ulei de ismă bună, ulei de salvie, hidrocarbonat de sodiu. Manifestă acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană, hemostatică, tisulară fortifiantă și deodorantă. Utilizarea sistematică micșorează hemogenia gingivală și pioreca în parodontită și parodontoză, normalizează microcirculația și sporește secreția salivară. Este indicat în tratamentul și profilaxia maladiilor parodontului, profilaxia cariei.

Rotocanul este preparat vegetal combinat. Este un amestec de extracte lichide din mușețel, gălbenele și coada șoricelului (2:1:1). Manifestă acțiune antiinflamatoare locală, sporește procesele de regenerare a mucoasei și hemostatică, fiind indicat în maladiile inflamatorii ale mucoasei bucale de diversă origine și ale parodontului.

Specie „Elecasol” Este un preparat vegetal combinat, care constă din amestec de iarbă de dentișă mărunțită (10%), flori de mușetel (10%), rădăcină de lemn dulce (20%), frunze de salvie (20%), frunze de eucalipt (20%), flori de gălbenele (20%). Practic toate componentele preparatului manifestă acțiune antiinflamatoare și antimicrobiană. Infuzia din această specie este indicată în maladiile infecțioase-inflamatorii ale cavității bucale, organelor ORL, sistemului urogenital, pielii

4.2. Mucilaginoasele

Din acest grup fac parte substanțele indifferente, capabile de a se umfla în apă cu formarea soluțiilor coloidale — mucilații. La utilizarea lor pe suprafața țesutului se formează un strat de mucilagiu (mucus), care protejează terminațiile nervoase sensibile de iritare și care manifestă acțiune analgezică și antiinflamatoare nespecifică. Afară de aceasta, pe particulele coloidale mari se pot absorbi diversele substanțe chimice și ca urmare se reține absorbția lor. Mai pe larg se folosesc polizaharidele de origine vegetală (mucilațiile din amidonul de orez și cartofi, frunze și flori de nalbă, decocturile din rădăcină și frunze de nalbă mare, de tăiancasă, semințe de in, ovăz, soluție de ovalbumină etc.). Soluții coloidale cu proprietăți de mucilagiu pot forma și unele substanțe anorganice, de ex. insulicatul de magneziu, hidroxidul de aluminiu (alheidrat). Remediile mucilaginoase se utilizează sub formă de gargarisme și „băuțe” în tratamentul maladiilor inflamatorii, ulcerelor de decubit, keratozelor mucoasei bucale. Deseori mucilațiile se administrează intern în calitate de remedii antiulceroase și antidiareice în afecțiunile catarale și ulceroase ale mucoasei gastrointestinale (gastrite, enterite, colite), deoarece ele protejează mucoasa de iritații. Această proprietate permite de a le folosi concomitent cu preparatele medicamentoase, care posedă acțiune iritantă (în mixturi și clisme medicamentoase), luând în considerație faptul, că viteza absorbției medicamentelor în acest caz încetinește. În intoxicațiile acute cu substanțele, care local provoacă iritare, mucilaginoasele se administrează intern și sub formă de clisme (în repetate rânduri) cu scopul micșorării absorbției și protecției mucoasei de iritare.

4.3. Adsorbantele

Adsorbantele sunt pulbere indifferente insolubile fără mișcare extrafin cu capacitate absorbantă pronunțată, care leagă pe suprafața lor diversele substanțe, micșorând absorbția acestora, protejând mecanic mucoasa și terminațiile nervoase sensibile. Aceasta este important în diferite tipuri de intoxicații, inclusiv cu toxine bacteriene, substanțe iritante etc. În calitate de substanțe adsorbante mai frecvent se utilizează cărbunele activat, caolinul, smecta, polifepanul. În meteorism (pentru absorbția gazelor), maladiile tractului gastrointestinal și în intoxicații acute mai frecvent se utilizează cărbunele activat. În maladiile pielii și mucoaselor externe se utilizează talcul, caolinul, oxidul de magneziu, oxidul de zinc etc., care intră în componența diferitelor pudre, unguente, paste. Ultimele se aplică pe pielea inflamată sau suprafața lezată umedă a pielii și protejează receptorii de acțiunile externe iritante.

Pentru micșorarea nivelului de colesterol în sânge, de asemenea în obezitate, diabetul zaharat se utilizează preparatul *gavarem*, care reduce absorbția din intestin a

glucidelor, colesterolului și acizilor biliari. Utilizarea îndelungată a enterosorbenților treptat duce la epuizarea organismului în vitamine, hormoni, lipide, proteine ceea ce poate fi însoțită de tulburările funcției intestinale (diaree sau constipație).

Cărbunele activat (cărbunele medicinal) posedă capacitatea de a adsorbi gaze, alcaloizi, endo- și exotoxine. Pulberea manifestă proprietăți adsorbante mai mari decât comprimatele, însă ultimele sunt mai comode pentru utilizare. Cărbunele activat poate fi folosit în tratamentul intoxicației cu substanțe chimice, diaree, meteorism.

Smecta are vâscozitate plastică înaltă și proprietăți adsorbante exprimate, datorate structurii sale discoido-cristaline. Formează legături polivalente cu glicoproteinele gelului protector al mucoasei intestinale pe care o protejează de acțiunea ionilor de hidrogen, acidului clorhidric, sărurilor acizilor biliari, microorganismelor și toxinelor acestora și altor iritanți. Smecta se utilizează în tratamentul simptomatic al durerilor provocate de afecțiunile esofagului, stomacului, duodenului și colicilor intestinale, diareea acută și cronică.

Polifepanul (Entegnin®) se obține la prelucrarea ligninei - produsul hidrolizei componentelor carbonici ai lemnului. Preparatul se livrează sub formă de pulbere amorfă de culoare brună închisă, practic insolubilă în apă. Polifepanul manifestă capacitate de absorbție exprimată și la administrarea orală poate adsorbi bacteriile în tractul gastrointestinal. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor gastrointestinale de origine infecțioasă și neinfecțioasă, însoțite de diaree, meteorism, intoxicație generală.

Medicas E este o substanță inactivă din punct de vedere chimic, obținută prin piroliza materiei de origine vegetală (din sămânți de caise, prune și coji de nuc) și activarea acesteia în vederea mării capacității de absorbție. Este un medicament cu efecte locale care, după administrarea orală își realizează rolul adsorbant în tractul gastrointestinal prin adsorbția secrețiilor și substanțelor toxice cum ar fi produșii de fermentație, putrefacție, medicamente și altele. Eficacitatea lui depinde de durata timpului de la momentul ingerării substanțelor toxice până la administrarea preparatului și de măsurile terapeutice asociate.

În practica stomatologică remediile adsorbante se utilizează în tratamentul afecțiunilor mucoasei bucale și parodontului, la prepararea pulberilor dentare, pastelor. Cărbunele activat manifestă acțiune deodorantă în stomatele de putrefacție. Caolinul servește ca substanță constituantă la prepararea pulberilor dentare. Talcul, oxidul de zinc și caolinul se utilizează în paste în calitate de substanțe, care măresc densitatea lor. Absorbând pe suprafața sa eliminările glandelor, ele usucă țesuturile și manifestă acțiune antiinflamatoare. Oxidul de zinc intră în componența pastelor antiseplice de protecție ca substanță de bază și remediu antiinflamator, utilizate în gingivoplastie. Carbonații de calciu și magneziu alcătuiesc baza pulberilor dentare.

4.4. Irritanțele

În acest compartiment vor fi studiate doar preparatele iritante, care exercită acțiune stimulatorie selectivă asupra terminațiilor nervilor senzitivi ai pielii și mucoaselor, astfel ameliorând trofica țesuturilor și manifestând efect revulsiv (înlăturarea durerii).

În calitate de substanțe iritante se utilizează:

1. Preparatele, ce conțin uleiuri eterice din frunze de izmă bună (principiul activ - mentolul), frunze de eucalipt (uleiul de eucalipt intră în componența preparatelor Inhalipt[®], Eucamon[®] Pectusin[®]), fructe de ardei (conține capsaicină, care este parte componentă a unguentelor Capsitrin[®], Nicisflex[®]), semințe de muștar (sinapisme), de asemenea alcoolul camforat, uleiul de terebentină, balsamul „Steaua de aur” (conține uleiuri din eucalipt, garoafă, mentă, scorțișoară ș.a.).
2. Preparatele ce conțin venin de albine (Apizartron[®], Ungapiven[®], Apifor[®]) și venin de șerpi (Vipraksin[®], Viprosal[®], Naiaxin[®])
3. Preparatele sintetice: cloroform, soluție de amoniac 10%, alcool formic, unguent Finalgon[®] (conține 0,4% de vanilinonamidă și 2,5% soluție a eterului 2-butoxietilic al acidului meotinic)

Hărta de muștar (sinapismul) este acoperită cu un strat subțire de muștar, care conține sinigrină și enzimă mirozină. La unectarea sinapismelor în apă caldă (de până la 40°C), sub influența mirozinei, are loc scindarea enzimatică a sinigrinei cu formarea de ulei volatil foarte iritant. Uleiul excită receptorii pieii în locu, apăsării sinapismelor. Impulsurile nervoase biochează trecerea la nivel spinal a mesajelor nervoase de la organele inflamate și dureroase (efect revulsiv). Afară de acțiunea asupra receptorilor, remediile iritante provoacă eliberarea locală a substanțelor biologice active: histaminei, kininelor, prostaglandinelor și altor substanțe, ce conduce la dilatarea vaselor pieii și, în mod reflex, a vaselor organelor interne înervate prin același segment spinal, creând senzație de căldură și efect trofic în organele afectate (mușchi, articulații, bronhi, plămâni). Sinapismele se folosesc în miozite, mialgii, neuralgii bronșite pneumonii, cefalee, crize hipertensive (se aplică pe regiunea occipitală), angină pectorală.

Uleiul de terebentină se obține prin distilarea terebentinei brute, extrase din conifere. Alfa-pinenul din componența terebentinei manifestă acțiune iritantă asupra terminațiilor nervoase senzitive. Uleiul de terebentină se aplică local în caz de neuralgii, mialgii, artalgii și se utilizează inhalator în calitate de preparat expectorant în tratamentul maladiilor inflamatoare ale căilor respiratorii superioare.

Mentolul este componentul principal al uleiului eteric de mentă. Acționează selectiv asupra receptorilor de rece și provoacă senzația de frig, care trece în anestezie neînsemnată. Totodată, mentolul modifică reflector tonusul vascular. Se întrebuițează în maladiile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare (picături, inhalatii), neuralgie, mialgie, mioziță, artrite (frecțiuni), migrenă (creionul de mentol).

Mentolul este principiul activ al *Validolului*[®] - preparat care se utilizează sublingual în durerile regiunii cordului (angor pectoral). Iritând receptorii de rece în regiunea sublinguală, validolul reflector dilată vasele coronariene și înlătură durerea.

Substanțele gustative (chiperul, muștarul ș.a.) și amarele, iritând receptorii gustativi stimulează activitatea glandelor digestive și măresc pofta de mâncare. De iritarea unor zone reflexogene este legată acțiunea multor substanțe medicamentoase (expectorantele, vomitivele, purgativele, colagoge etc.).

În practica stomatologică se folosește uleiul de cuișoare, în componența căruia

intră *Eugenolul* (derivat al fenolului), care posedă activitate antimicrobiană și anestezică pronunțată. Uleiul de cuișoare și eugenolul se utilizează la prepararea pastelor dentare, indicate în tratamentul cariei profunde, pentru devitalizarea pulpei în pulpită, pentru obturarea canalelor radiculare (în pulpite și periodontite).

Soluția de amoniac posedă miros pronunțat, excită terminațiunile nervoase ale căilor respiratorii superioare și stimulează reflector centrul respirator și vasomotor, ca rezultat se aprofundează și accelerează respirația, crește tensiunea arterială. Se utilizează în caz de hipotimie, stare de ebrietate (5-10 picături la o jumătate de pahar de apă utilizată intern). Datorită acțiunii antiseptice se folosește pentru prelucrarea mâinilor chirurgului.

Tabelul 17

Preparatele medicamentoase, care acționează asupra inervației aferente

<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Forma de prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
Astringentele		
Tanină Tanninum	Pulbere	Pentru gargare 1-2%; pentru irigarea stomacului 0,5-1%, pentru prelucrarea combusturilor, badyonarea mucoasei bucale 5-10%.
Decoct din coajă de stejar Decoctum corticis Quercus	Decoct 1:10 Decoct 1:5	Pentru gargarisme 6-8 ori pe zi Pentru utilizare topică (în tratamentul combusturilor).
Nitratul bazic de bismut Bismuthi subnitras	Pulbere Unguent, 10% Comprimat, câte 0,5 g	Peroral, câte 0,25-0,5g; extern unguent, pastă, pudră de 5-10%, intern câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (cu 15-30 min înainte de mese)
Sa vie Saiberi	Comprimat oficinal	Câte 1 comprimat, fiecare 3-4 ore (de ținut în gură până la resorbția completă fără a mesteca).
Saivin Salvinum	Soluție alcoolică oficinală de 1%	Extempore se diluează cu apă distilată sau soluție izotonică de NaCl în volum de 1-10 ori și se utilizează sub formă de badyonare, îngân, spălături, aplicații. de asemeni, în meșe introduse în canalele radiculare sau buzimarele dentogingivale (pe 10 mm). Cura de tratament - 2-10 ședințe cu interval de 1-2 zile.
Romazulan Romazulanum	Flacoane, câte 100 ml	Intern, câte ½ linguriță la un pahar de apă fierbinte. Extern (pentru gargarisme, spălături, instilații, comprese, tamponare) și pentru clisme 1½ linguriță dizolvă în 1 l apă.
Macilaginoasele		
Mucilagiul de amidon Mucilago Amyli		Peroral și rectal, câte 15-30 ml.

Adsorbantele		
Cărbune activat Carbo activatus	Pulbere, comprimate, 0,25 și 0,5 g	Peroral, în caz de intoxicații, câte 20-30 g, în caz de meteorism - 1-2 g.
Polifepan Polyphepanum	Pachete câte 10,0, 100,0, 250,0 și 500,0 g Granule care conțin 50% preparat; Pastă cu conținut de 40% polifepan	Peroral, câte o lingură de masă (sub formă de suspensie, dizolvată într-un pahar de apă) de 3-4 ori pe zi.
Iritantele		
Ulei de terebentină purificat Oleum Terebinthinae rectificatum	Flacoane, câte 50 ml Unguent, câte 50,0, 60,0 și 300,0 g Liniment, câte 80,0 g	Inhalator (10-15 picături la 1 pahar apă fierbinte), extern unguent de 30-50%. De frecționat porțiunile dureroase de 2-3 ori pe zi.
Mentol Mentholum	Pulbere, ulei mentolat de 1% și 2%, soluție alcoolică de 1% și 2%, creion mentolat	Extern, soluție alcoolică de 0,5-2%, unguent de 1%, suspensie uleioasă de 10%. Sublingual, câte 2-3 picături de soluție alcoolică (pe o bucăciță de zahăr).
Soluție de amoniac Solutio Ammoniac caustici	Flacoane, sol. 10% câte 10, 40 și 100 ml; fiolc, soluție 10% câte 1 ml.	Extern (pentru spălarea mâinilor) 25 ml la 5 l de apă; peroral, câte 5-10 picături la 100 ml de apă. Pe tifon sau vată pentru inhalatie

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Capitolul V. FARMACOLOGIA SISTEMULUI COLINERGIC

Farmacologia sistemului nervos vegetativ se împarte în

A. Farmacologia sistemului nervos vegetativ parasimpatic

B. Farmacologia sistemului nervos vegetativ simpatic

Farmacologia sistemului nervos vegetativ parasimpatic se clasifică în:

1. Parasimpatomimetice (colinomimetice)

- directe (care acționează asupra receptorilor)
- indirecte (inhibitori de acetilcolinesterază):
 - reversibile
 - ireversibile

2. Parasimpatolitice

- blocante ale receptorilor muscarinici (colmolitice)
 - neselective
 - selective
- ganglioplegice (blocante ale receptorilor nicotinici din ganglionii vegetativi).

Farmacologia sistemului nervos vegetativ simpatic se clasifică în:

A. Simpatomimetice

1. Agoniști alfa adrenergici
2. Agoniști beta adrenergici
3. Agoniști alfa și beta adrenergici (epinefrina, norepinefrina etc.)
4. Substanțe ce acționează prin eliberarea de catecolamine: efedrina

B. Simpatolitice

1. Alfa-blocante:

- neselective
- selective

2. Beta-blocante:

- neselective
- selective

3. Alfa- și beta-blocante

4. Neurosimpatolitice:

- centrale (clonidina, alfa-metilDOPA)
- periferice (reserpina, guanetudina și derivații ei).

Partea eferentă a sistemului nervos periferic include fibrele nervoase, care au începutul din SNC și inervează mușchii scheletici (nervi somatici) și organelo efec-

toare (nervi vegetativi). Transmiterea impulsurilor de la terminațiile fibrelor nervoase somatice și vegetative (simpatice și parasimpatice) la celulele ce le inervează, se înfăptuiește prin intermediul contactelor specializate - *sinapse* (grec. Synapsis - contact, atingere), cu ajutorul substanțelor chimice speciale - *mediatorilor* (lat. mediator - mediator, intermediar).

Numeroasele grupe de remedii, ce acționează asupra transmiterii sinaptice a impulsurilor nervoase în nervii eferenți, au o importanță deosebită pentru practica medicală, inclusiv la acordarea asistenței medicale urgente. Înțelegerea corectă a mecanismelor de acțiune și importanța acestor remedii, este posibilă numai în baza cunoștințelor profunde a fiziologiei și biochimiei proceselor de transmitere a impulsurilor nervoase și cunoștințelor despre rolul sistemelor respective în reglarea funcțiilor organelor (tab. 18). Aceasta dictează necesitatea, de a face o introducere înaintea expunerii întrebărilor farmacologice, propriu zis, a unui eseu succint al fiziologiei transmiterii sinaptice

Tabelul 18

Reacția organelor la excitarea nervilor vegetativi

<i>Organul, funcția</i>	<i>Modificarea funcției la activarea</i>	
	<i>inervației parasimpatice</i>	<i>inervației simpatice</i>
1	2	3
Corul:		
Frecvența contracțiilor (bătăilor)	Încetinită (bradicardie) până la stop	Accelerată (tahicardie)
Forța de contracție	Scăzută	Crescută
Conductibilitatea	Încetinire până la bloc A-V	Accelerare
Ritmul	Bradicardie, bloc A-V, oprirea vagală a inimii	Extrasistole ventriculare, tahicardie, fibrilație
Vasele sanguine:		
Coronare	Dilate	Dilate
Din piele și mucoase	Dilate	Contractate, dilate
Din mușchii sfinși	Dilate	Dilate, contractate
Cerebrale	Dilate	Contractate
Pulmonare	Dilate	Contractate
Din viscerele abdominale	Dilate	Contractate
Pămâni:		
Musculatura bronșică	Crescere până la spasm (contractată)	Relaxată
Glandele bronșice	Sporirea secreției apei și electroliților	Amplificarea secreției mucopolizaharidelor
Producția de surfactant	-	Crescere
Stomacul:		
Motilitatea și tonicitatea	Crescute	Scăzute
Tonusul sfincterelor	De regulă relaxate	De regulă contractate
Secreția	Crescută, mai ales cea enzimatică	Inhibată
Intestinul:		
Motilitatea și tonicitatea	Crescute	Scăzute

Sfincterele Secreția	De regulă relaxate Crescută	De regulă contractate Inhibată
Vezicula și căile biliare	Relaxate	Contractate
Vezica urinară: Detrusorul Trigonul și sfincterul Tonicitatea și motilitatea	Contractat Relaxate Crescute	Relaxat Contractate Scăzute
Uterul: Gravid Negravid	Stimulat Reacție variabilă	Stimulat Stimulat
Pielea: Mușchii pilomotori Glandele sudoripare	- Stimulate	Contractați Stimulate
Glandele: Gastrice Medulo-suprarenală Salivare Nasofaringiene Lacrimale	Cresțerea secreției Secreția salivei apoase cu volum abundent Stimulate Stimulate	Secreție de adrenalină Secreție de noradrenalină Secreția salivei viscoase Mucosae cu volum redus -
Ochiul: Mușchiul radiat Sfincterul irisului Mușchiul ciliar Presiunea intraoculară Muscultura netedă a orbitei	- Contracte (îngustarea pupilei - mioză) Contracte (acomodarea pentru vederea de aproape) Scădere -	Contracte (dilatarea pupilei midriază) Midriază Relaxare moderată (vedere îndepărtată) Cresțerea moderată Contractată
Capsula splinei	-	Contractată
Substanța medulară a suprarenalelor	-	Secreția adrenalinei și noradrenalinei
Ficatul	-	Glicogenoliză și gluconeogeneză
Pancreasul: Insulele și acini pancreasului	- Secreție	-
Adipocelele Muscultura striată	- Stimulată	Lipoliza -

Prezentare generală despre transmiterea sinaptică a impulsului nervos

Structura și lucrul sinapsei este oportun a fi analizate pe cel mai simplu exemplu - transmiterea excitației (semnalului) de la terminația nervului motor (efector) la fibra mușchiului scheletic. În regiunea acestei porțiuni miofibrila formează o proeminență mică - placa terminală, pe care se termină ramificațiile nervului motor. Suprafața terminației nervoase adresată către miofibrilă - *membrana presinaptică*, poate avea numeroase cute, care esențial măresc suprafața ei. În citoplasma terminațiilor

nervosă are loc sinteza mediatorului chimic - acetilcolinei. Chiar aici se află un număr mare (circa 3 mii) de vezicule, unde sunt concentrate rezervele de mediator



Fig. 7. Schema structurii sinapsei.

Notă: 1-7 este calea transmiterii prin sinapsă a impulsului nervos.

Partea membranei miofibrilei care contactează cu terminația nervoasă, respectiv, se numește *membrană postsinaptică*. Ea are aceeași grosime și totodată o plicaturare mai mare. Între membranele presinaptice și postsinaptice se află fanta sinaptică. În anumite sectoare ale suprafeței membranei postsinaptice structura ei este modificată în așa mod, încât a obținut posibilitatea de a reacționa specific cu mediatorul chimic al transmiterii impulsurilor. Aceste zone poartă denumirea de *colinoreceptori postsinaptici*. Numărul lor în sinapsa neuromusculară este de circa 6-8 mii, iar suprafața lor constituie numai puțin de 2% din toată suprafața membranei postsinaptice. Ca urmare a interacțiunii mediatorului (acetilcolinei) eliminat la intrarea impulsului nervos cu receptori membranei postsinaptice, excitația de la terminația nervului motor se transmite la membrana miofibrilei. În consecință are loc deschiderea „exploz-vă” a canalelor de sodiu în membrana postsinaptică și influxul masiv al ionilor de sodiu din lichidul interstital (unde ei sunt cu mult mai mulți) în citoplasmă. Aceasta conduce la eliberarea din depozitele intracelulare și influxul din afară a ionilor de calciu. Ultimele inițiază contracția miofibrilelor - are loc contracția mușchului, ca răspuns la semnalul din SNC.

Deopotrivă cu colinoreceptori (și receptori de altă modalitate) postsinaptici, pe membrana celulelor organelor se află receptori în afara sinapselor - *colinoreceptori extrasinaptici*. Aceștia reacționează la surplusul de mediator care n-a fost utilizat în sinapsă, de asemenea la mediatorii care se eliberează din spațiul sinaptic și circulă în sânge.

Istoric

Prima referință asupra posibilităților ca unele substanțe chimice să poată participa la transmiterea proceselor de excitație din terminațiile nervilor motori spre celulele efectoare, a fost făcută de Du Bois-Reymond, care a afirmat în 1877 că transmiterea impulsurilor nervoase poate fi realizată, fie pe cale electrică, prin curenți de acțiune, fie pe cale chimică, prin substanțe excitatoare, cum sunt amoniacul sau acidul lactic, formate la suprafața terminațiilor nervoase.

T.R. Elliott (1904), pe când era student la fiziologie în Cambridge, în Anglia, a emis ipoteza, că impulsurile nervoase simpatice eliberează cantități extrem de mici a unei substanțe asemănătoare cu adrenalina, în imediata atingere cu celulele efectoare. El a considerat această substanță o etapă chimică în procesul excitator. Dovezile lui Elliott erau slabe, iar el a ajuns la teoria aceasta, prin analogie între efectele excitației nervilor simpatici și ale injectării de adrenalină.

El a fost influențat, de asemenea, de faptul că multă vreme după ce au degenerat nervii simpatici, organele efectoare mai răspundeau în mod caracteristic la hormonul medulei suprarenale. Longley (1905) a emis ipoteza, că celulele efectoare au „substanțe receptivă” excitatoare și inhibitoare și că răspunsul la adrenalină depinde de tipul de substanță care există în locul respectiv. Dixon, în 1907, a fost atât impresionat de corespunderea dintre efectele alcaloidului muscarina și reacțiile la stimularea vagului, încât a emis ideea importantă, că nervul vag eliberează o substanță de tipul muscarinei, care acționează ca transmitător chimic al impulsurilor. Dixon a stipulat, pe baza datelor experimentale, concluzia că „excitația unui nerv provoacă eliberarea locală a unui hormon care exercită o activitate specifică prin combinarea cu un constituent oarecare al organului terminal, mușchi sau glandă”. Teoria lui Dixon a fost primită cu un scepticism general, care l-a descurajat în continuarea cercetărilor din acest domeniu promițător.

În anul în care Dixon a emis ipoteza de mai sus, Hunt a continuat cercetările sale asupra acetilcolinei și a celorlalți esteri ai colinei. În 1914, Dale a reluat cercetările asupra proprietăților farmacologice ale acetilcolinei. El a fost atât de impresionat de constanta remarcabilă cu care această substanță reproducea reacțiile la stimularea nervilor parasimpatici, încât a introdus termenul de „parasimpaticomimetic” pentru a caracteriza efectele acestuia. Dale a mai notat și durata scurtă de acțiune a acestei substanțe chimice, eronând ipoteza că o esterază din țesut elivează în mod rapid acetilcolina în acid acetic și colină, dintre care ultima este o substanță mult mai puțin activă.

Însă numai în anul 1921 farmacologul Otto Loewi din Austria a reușit, într-un experiment simplu și ingenios, să prezinte dovezi incontestabile a existenței mediatorului chimic în transmiterea impulsurilor de la terminațiile vagale la cord. Cercetările remarcabile începute de Otto Loewi, în 1921 au stabilit prima dovadă reală a mediației chimice a impulsurilor nervoase, prin eliberarea periferică a unor substanțe chimice speciale. Cercetările lui Loewi merită o descriere, din cauza că tehnica utilizată este fundamentală pentru cercetările în acest domeniu. El a stimulat nervul vag al inimii de broască perfuzată (donatorul) și a lăsat lichidul de perfuzie să ajungă în contact cu a doua inimă de broască (primitorul), folosită ca obiect de test. S-a elibe-

rat din primul organ o substanță care încetinește ritmul inimii a doua. Loewi a numit această substanță chimică „Vagus-stoff” („substanță vagală”, parasimpatică). El a mai descoperit faptul, că o substanță acceleratoare asemănătoare cu adrenalina, se eliberează în lichidul de perfuzie atunci când fibrele simpatice ale vagului de broască predomină asupra fibrelor inhibitoare. Nervii cardiaci, proveniți din vag la broască, mai conțin și componenta acceleratoare simpatice fibrele acceleratoare. S-a mai menționat descoperirea de către Loewi a unei substanțe acceleratoare, eliberate din inimile de broască, atunci când se stimulează nervii acceleratori.

În același an, Cannon și Urdil (1921) au comunicat faptul, că ficatul eliberează la stimularea nervilor săi simpatici o substanță de tipul adrenalinei, care crește presiunea arterială și ritmul cardiac, însă care nu dilată pupila. Mediatorul a fost denumit inițial „simpatină” de către Cannon, în scopul de a evita implicațiile premature, privitoare la structura chimică. În mod asemănător, Gaddum și Goodwin (1947) au ajuns la concluzia, că simpatina hepatică seamănă foarte mult cu noradrenalina.

Numeroși cercetători au confirmat și au extins aceste observații, iar toate dovezile existente arată că noradrenalina constituie substanța simpaticomimetice predominantă la nivelul nervilor simpatici și că este mediatorul adrenergic eliberat prin stimularea lor. În timpul descărcării simpatico-suprarenale, acțiunile noradrenalinei eliberate la periferie sunt intensificate de acțiunile adrenalinei eliberate în circulație din medulosuprarenală. Ca și numeroase alte substanțe farmacologice, adrenalina și noradrenalina stimulează unele celule efectoare și le inhibă pe altele, sensul efectului fiind atribuit în general caracteristicilor receptorilor specifici ai organelor efectoare.

Alquist (1948) a sugerat o clasificare interesantă a acestor formațiuni receptoare ipotetice, bazată pe sensibilitatea lor relativă față de o serie de amine simpaticomimetice, cuprinzând adrenalina, noradrenalina și izoproterenolul. R. P. Alquist (1966) a propus de a diviza adrenoreceptorii în două tipuri α -adrenoreceptori și β -adrenoreceptori. Cercetările lui A. M. Lands și coaut. (1967) au fost fundamentale pentru subdivizare de mai departe a β -adrenoreceptorilor în β_1 -adrenoreceptori, responsabili de creșterea frecvenței și forței de contracție cardiace, lipoliză și în β_2 -adrenoreceptori, responsabili de relaxarea musculaturii netede vasculare, bronhi-ale, uterine și glicogenoliză.

În fine, în anii următori au fost obținute date convingătoare despre existența α_1 și α_2 -adrenoreceptorilor pre- și postsinaptici (Langer S.Z., 1974, Starke K., 1981, Van Zwieten P.A., Timmermans P.B. M.W.M., 1983).

Teoria transmiterii chimice a impulsului nervos, care actualmente s-a confirmat, stipulează câteva etape sinestătătoare, dar funcțional legate între ele.

1. sinteza mediatorului și depozitarea lui în terminațiile presinaptice;
2. includerea mecanismului de eliberare a mediatorului în fanta sinaptică;
3. interacțiunea mediatorului cu receptorii;
4. includerea mecanismului conjugării receptorilor activați cu metabolismul și funcțiile celulei;
5. inactivarea enzimatică a mediatorului și/sau reabsorbției lui (recaptarea, „reuptake”) de terminația presinaptică și restabilirea stării inițiale a celulei.

Mai detaliat aceste etape vor fi examinate mai departe de asemenea pe exemplul sinapselor colinergice.

Fiecare din aceste etape a transmiterii sinaptice a impulsurilor nervoase poate fi obiect de influență a substanțelor farmacologice. În calitate de acestea se pot utiliza însăși mediatori și predecesorii biochimici ai lor.

Pentru terminațiile nervilor eferenți în diferitele organe ferm dovediți și cei mai importanți mediatori sunt acetilcolina și noradrenalina. Mai puțin importanți, sau rolul modulator le aparține adenosinei, acidului gama aminobutiric (GABA), ATP, dopaminei, serotoninei, unor peptide și unui șir de alți compuși.

Caracterizarea morfologică a sinapselor din SNC este mai variată, deși ele toate în general sunt construite stereotipic. Pe un neuron se pot enumera de la câteva sinapse până la 15-20 mii. Utimele cifre vorbesc despre bogăția legăturilor reciproce dintre celulele SNC.

În SNC, afară de acetilcolină și noradrenalină, un rol mediator important aparține dopaminei, serotoninei, aminoacizilor biazici (glutamic, asparagic) și derivaților lor, de asemenea, substanței P (polipeptidă din 11 aminoacizi), enkefalinelor, endorfinelor și similare lor, peptidelor opioide.

Acele sinapse (și respectiv fibrele nervoase), în care transmiterea impulsurilor se înfăptuiește cu ajutorul acetilcolinei, poartă denumirea de *colinergice*. Localizarea lor în organe este destul de bine studiată și este reflectată în tabelul 19. Respectiv preparatele farmacologice, care repetă acțiunea acestor mediali și reproduc efectele excitării nervilor colinergici, poartă denumirea de *colinomimetice*.

Însă medicamentele care selectiv blochează transmiterea impulsurilor în sinapsele colinergice se numesc *colinolitice (colinoblocante)*. În majoritatea cazurilor acțiunea unora sau altor preparate este îndreptată către colinoreceptori în membrana postsinaptică.

Tabelul 19

Repartizarea sinapselor și nervilor colinergici și adrenergici

Structurile colinergice	Structurile adrenergice
<ul style="list-style-type: none"> • Nervii eferenți somatici și sinapsele lor în musculatura striată (scheletică); • Toate fibrele preganglionare simpatice și parasimpatice și sinapsele lor în ganglionii vegetativi; • Fibrele simpatice și sinapsele lor pe celulele medulosuprarenalelor, glandelor sudoripare, unei părți de elemente ale musculaturii netede în vasele mușchilor scheletici; • Toate fibrele parasimpatice postganglionare și sinapsele lor în organele nervate; • În SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrele simpatice postganglionare către vase și organe; • Sinapsele în organele, care primesc inervație simpatcă (afară de glandele sudoripare, a unei părți de fibre la vasele musculaturii scheletice, celulelor medulosuprarenalelor) • În SNC

Sinapsele și fibrele nervoase, unde în calitate de mediator participă noradrenalina, se numesc *adrenergice*. Localizarea lor de asemenea este bine cunoscută. După

analogie, substanțele, care similar noradrenalinei excită adrenoreceptorii și reproduc efectele nervilor respectivi, se definesc ca *adrenomimetice*.

5.1. Medicamentele cu acțiune asupra transmiterii impulsurilor în sinapsele colinergice

Noțiunea de sistem colinergic include totalitatea sinapselor la nivelul cărora transmiterea se realizează prin intermediul acetilcolinei, precum și structurile funcționarea cărora depinde de prezența acesteia.

Medicația de tip colinergic este caracteristică următoarelor tipuri de sinapse:

- sinapsele între fibrele preganglionare și neuronii ganglionilor vegetativi parasimpatici și simpatici;
- sinapsele între fibrele preganglionare și celulele cromafine din medulosuprarenală;
- sinapsele dintre fibrele postganglionare parasimpatice și diversele structuri efectoare (miocard, musculatura netedă, glande exocrine, inclusiv sudoripare etc.);
- sinapsele colinergice din sistemul nervos central (celulele piramidale din scoarță, nucleele talamusului, trunchiului cerebral, celulele Renshaw);
- sinapsele dintre motoneuronii și fibrele musculare striate (juncțiunea neuromusculară sau placa motorie).

Acetilcolina realizează mediația la nivelul unor structuri care primesc inervație simpatică (vasele sanguine de calibru mic din anumite teritorii, miocard, splină, musculatură netedă din unele structuri, cum ar fi ale aparatului urogenital). Acetilcolina acționează și la nivelul unor țesuturi lipsite de inervație: placentă, celulele ciliate traheale și esofagiene etc.

Clasificarea și particularitățile acțiunii preparatelor acestei grupe mari și importante în aspect practic pot fi înțelese numai prin cunoașterea mai profundă a funcționării sinapsei colinergice, ca exemplu fiind transmiterea impulsurilor nervoase.

Etapile principale succesive ale transmiterii impulsurilor sunt următoarele:

1. Sinteza acetilcolinei și depozitarea ei în terminațiunea presinaptică

Sinteza acetilcolinei (ACh) are loc la nivelul butonului terminal al axonului și rezultă în urma interacțiunii dintre colină (trimetilaminoetanol), captată din exterior prin transport activ și acidul acetic (furnizat de acelul CoA de origine mitocondrială). Reacția este catalizată de o colinaacetiltransferază, enzimă sintetizată în ribozomii neuronilor colinergici, de unde ajunge în butonul terminal prin flux axonal. Cea mai mare parte de ACh este sintetizată hepatic, iar o parte provine din alimentație. Energia necesară reacției provine din hidroliza ATP. Pentru desfășurarea corectă a sintezei ACh, este necesară prezența glucozei oxigenului și a ionilor de sodiu.

Odată sintetizată în butonul terminal, acetilcolina este înmagazinată în veziculele sinaptice printr-un proces de transport activ, alcătuit din ATP și vezicalină. Fiecare veziculă conține între 1000 și 50000 molecule de acetilcolină, care sub aspect funcțional, echivalează cu o cantitate de ACh. Impulsurile nervoase provoacă eli-

berarea acetilcolinei în fisura sinaptică, unde ea interacționează cu colinoreceptorii situați pe membrana postsinaptică.

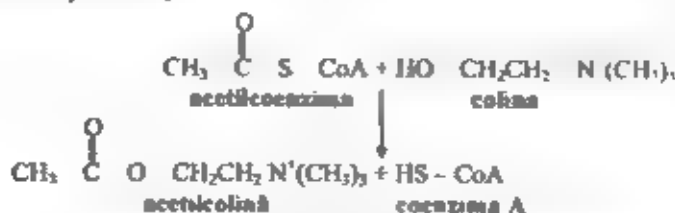


Fig. 8. Sinteza acetilcolinei

O serie de structuri chimice au capacitatea de a bloca activitatea colin-acetil-transferazei (nicotina, barbituricele, tetraetilamoniu, neostigmina, suxametoniu). Alte structuri concurează transportul colinei în axon (hemicolina = trietil - aminoetanoli). Inh.barea colinacetiltransferazei mai poate fi indusă de către o serie de agenți oxidanți, alchilanți sau formatori de mercaptide. Drept consecință a deficitului de Ach (de diversă origine) apare simptomatologia caracteristică unei afecțiuni, denumită *miastenia gravis*.

Sinteza acetilcolinei în butonul presinaptic este un fenomen continuu. Eliberarea ei este însă discontinuă. Pe măsura sintetizării ea este stocată (depozitată) în veziculele butonului presinaptic printr-un proces de transport activ alături de ATP și veziculină. Fiecare veziculă conține 2000-3000 molecule de Ach care, sub aspect funcțional, echivalează cu o *cuantă* de Ach. Stocarea se face sub 2 forme: liberă, în citoplasmă și legată pe o proteină specifică în veziculele presinaptice.

Mediatorul depozitat astfel se află la diferite etape de pregătire pentru eliberare (eliminare). Rezervele de Ach se repartizează în trei fonduri (puluri): a) pulul de Ach legat durabil, nepregătit pentru eliminarea imediată („pu ul strategic”); b) fondul de Ach legat nedurabil, nepregătit pentru eliminarea imediată, însă capabil de mobilizarea rapidă în lucru („pulul de mobilizare”); c) fondul de Ach pregătit pentru eliberare (eliminarea) imediată („pulul fierbinte”), care determină posibilitatea transmiterii sinaptice în momentul dat la intrarea bruscă a semnalului. Acest „fond fierbinte” include, probabil Ach, sintetizată în ultimul rând între diferitele fonduri ale mediatorului se menține un echilibru dinamic.

Aceste vezicule sinaptice nu sunt statice, ci se găsesc într-o continuă mișcare. În repaus, ca urmare a mișcării acestora, câte o veziculă vine în contact cu membrana presinaptică, rezultând spargerea ei și eliberarea mediatorului.

2. Eliberarea Ach în fanta sinaptică se poate produce prin *disfuntine* sau prin *exocitoză*, după fuzionarea veziculelor cu o porțiune specializată a membranei presinaptice, existând două modalități de eliberare:

- eliberarea spontană;
- eliberarea sub impuls nervos.

Eliberarea spontană se realizează în absența impulsului nervos și constă în eliminarea în fanta sinaptică a unor cantități mici de Ach, care generează micropotențiale de acupne (de 0,1 – 0,3 mv), insuficient de *mari* pentru a mișca răspuns efector, dar care au capacitatea de a menține sinapsa în stare funcțională. Frecvența eliberării cuantelor de acetilcolină este dependentă de Ca^{2+} intracelular.

Eliberarea prin impulsul nervos se constată în situația când impulsul nervos determină depolarizarea membranei butonului terminal, are loc influxul instantaneu și masiv al ionilor de Ca^{2+} în terminația presinaptică. Ioni de Ca^{2+} sunt capturați de o proteină specială din citosol – calmodulină, se expediază către vezicule, provoacă contracția lor și elumarea strictivă a peste 100 de cuante de Ach (exocitoză provocată). Astfel, procesul de eliberare este dependent de prezența ionilor de calciu, care pătrund prin canalele voltaj dependente și declanșează cuplajul excitație – eliberare. Concentrația calciului intracelular revine la normal prin captarea acestuia, în special în mitocondrii.

Procesul de eliberare a mediatorului din terminația presinaptică se află sub un control multilateral și important pentru farmacologie, atât local (intrasinaptic), cât și neuromoral. Înlocuirea ionilor de Ca^{2+} cu bariu sau stronțiu mențin eliberarea de Ach, în timp ce ioni de magneziu, beriliu sau cadmiu au acțiune antagonistă.

Unele medicamente (anestezicele locale, aminoglicozidele, barbituricele) și toxina botulinică se opun eliberării sinaptice a Ach.

3. Interacțiunea acetilcolinei cu receptorii colinergici. Tipurile și subtipurile de colinoreceptori. Această etapă de transmitere sinaptică, probabil, este cea mai importantă, anume asupra ei cel mai frecvent sunt îndreptate acțiunile farmacologice. În sinapsa colinergică ele semnifică interacțiunea fizico-chimică directă a mediatorului Ach cu colinoreceptori membranei celulei receptive. Colinoreceptori reprezintă un complex glicoproteic compus, partea activă a căruia este proteina. Interacțiunea acetilcolinei cu receptorul este condiționată de afinitatea fizico-chimică, care crește în procesul reacției în urma ajustării reciproce a partenerilor, adică mediatorul și receptorul nu sunt structuri absolut dure și își pot modifica conformația (organizarea spațială) în mersul reacției.

S-a reușit de a separa colinoreceptori din membrane în stare relativ pură. La studiul lor s-a constatat, că acești receptori nu sunt omogeni, ei posedă anumite deosebiri conformaționale, neesențiale pentru Ach, însă importante pentru interacțiunea lor cu substanțele medicamentoase. Astfel, într-un grup de organe colinoreceptori selectiv se excită cu alcaloidul din cruperea otrăvitoare (bureți peșteri) muscarina și tot așa de selectiv se blochează cu alcaloidul atropina. Ei se definesc ca muscarinosensibili sau abreviat M-colinoreceptori.

În alte organe receptori membranei postsinaptice selectiv se excită cu doze mici ale alcaloidului din tutun – nicotina și se blochează cu doze mari ale ei. Respectiv, colinoreceptori în aceste sinapse poartă denumirea de nicotinosensibili sau abreviat – N-colinoreceptori.

În funcție de localizare și selectivitatea antagoniștilor față de ei, receptori muscarinici se clasifică în mai multe subtipuri (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 , mai importante și studiate fiind primele trei subtipuri). Receptori nicotinici se clasifică la rândul lor în receptori N_{ch} situați neuronal (central și ganglionar) și N_{ms} situați muscular. Fiecare subtip de colinoreceptori are localizarea sa nu numai în organe, dar și în sinapsă (pe membrana pre- și postsinaptică), exercitând funcția sa strict specializată.

Pentru înțelegerea multor probleme ale patologiei mecanismului de acțiune a remedierilor colinergice și indicațiile pentru administrare este important de a cunoaște localizarea diferitor M- și N-colinoreceptori în organism și a imagina clar rolul lor funcțional (tabelul 20).

Localizarea în organism și importanța funcțională a colinoreceptorilor

Tipul și subtipul	Localizarea	Reacția la excitație (activare)
1	2	3
M-colinoreceptorii		
M ₁ postsinaptici	1. Terminațiile fibrelor postganglionare parasimpatice în musculatură netedă a tractului gastrointestinal, căilor urinare, bronhiilor, ochiului etc. - în glande exocrine (salivare, nazofaringiene, bronhiale, gastrice, intestinale) 2. Terminațiile fibrelor postganglionare simpatice în glanda sudoripară 3. Terminațiile fibrelor postganglionare parasimpatice în cord	Secreția
M ₂ postsinaptici		Secreția
M ₃ postsinaptici		Secreția
M ₁ extrasinaptici	4. Membrana presinaptică a terminațiilor nervilor simpatici și parasimpatici 5. Membranele celulelor ganglionilor simpatici și parasimpatici receptori cu funcție modulatorie 6. Celulele endoteliale vasculare, predominanți a mușchilor scheletici și țesutului celular adipos subcutanat 7. SNC – structurile subcorticale, formațiunile reticulată, scoarță și altele	Scăderea automatismului nodului sinusal (bradicardie), întreruperea conductului A-V, deprimarea contractilității inimii, inhibarea și liberarea med. atarului (acetilcolină), depolarizarea lentă a neuronilor ganglionari, Secreția factorului endolelei relaxant și vasodilatator.
M ₁ , M ₂ , M ₃ , M ₄		Diversă
N-colinoreceptorii		
N ₁ (neuronali)	1. Celulele ganglionilor simpatici și parasimpatici (pe membrana postsinaptică) – receptori principal 2. Celulele cromafine ale medulosuprarenalelor 3. Chemoreceptori din nodul sinotardiv al aortei și arterelor coronare (pe terminațiile nervilor aferenți) 4. Membrana presinaptică a terminațiilor nervilor parasimpatici (puțin importante) 5. În SNC în scoarță, bulbul rahidian, măduva spinării, neurohipofiza etc. 6. Musculatura striată (scheletică, respiratorie, coardele vocale etc.) în terminațiile nervilor motori	Depolarizarea rapidă și excitația neuronilor ganglionari, Secreția adrenalinei și noradrenalinei Si mișcarea reflectorie a centrului bulbul rahidian (în absența centrului vagal) Amplificarea eliberării acetilcolinei Activarea funcțiilor lor Depolarizarea membranei și contracția mușchilor
N ₂ postsinaptici (musculari)		

4. Mecanismul cuplajului colinoreceptorilor activați cu metabolismul și funcțiile celulei.

Interacțiunea acetilcolinei și remedierilor colinergice cu colinoreceptori declanșează diferitele mecanisme intracelulare ale transmiterii semnalului în dependență de tipul (M- sau N-) și subtipul de receptor.

Aceste mecanisme și determină modificările ulterioare în metabolismul și starea funcțională a celulelor. Înțelegerea mecanismelor de cuplare permite de a explica mecanismele evoluției efectelor principale ale medicamentelor colinergice.

M-colinoreceptorii sunt parte componentă a sistemului receptor complex, care include următoarele elemente:

- 1) partea superficială care recunoaște mediatorul,
- 2) G-proteina, situată pe suprafața interioară a membranei,
- 3) enzimele (adenilataciclaza sau fosfolipaza C) sau canalele ionice membranare (Fig. 9).

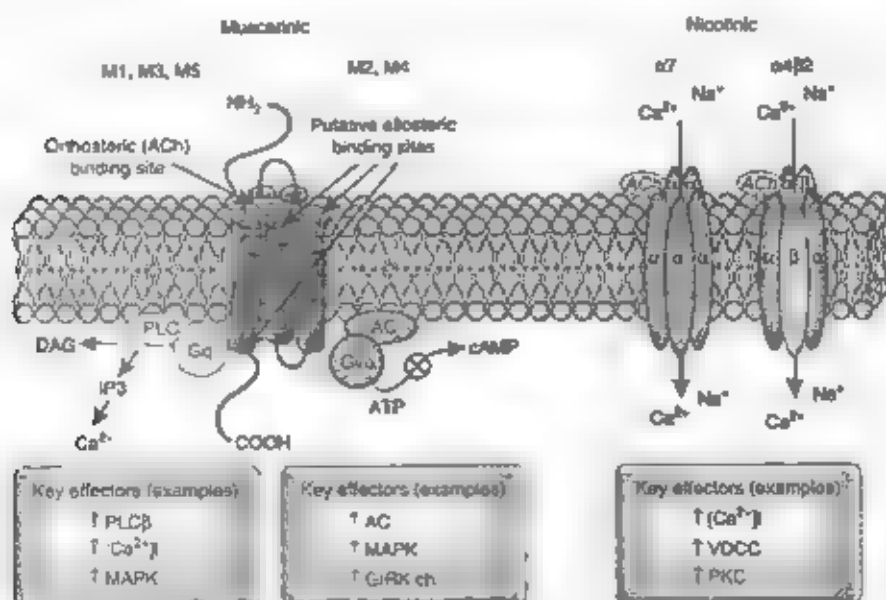


Fig. 9 Modelul ipotetic al structurii colinoreceptorilor

Notă,

P3 - heptatril fosfat DAG - diacilglicerol Gq,11 - subtipuri de proteina G, α,β - subunitățile heteromere ale receptorului nicotinic,

Receptorii muscarinici - a - porțiunea superficială proeminentă a receptorului, care recunoaște mediatorul - b - G-proteina (legată și hidro-lizează GTP), c - enzimele adenilataciclaza și fosfolipaza C sau canalele ionice membranare (canalele de potasiu - în diferitele sinapse diferite)

Receptorii nicotinici - a - partea superficială a receptorului - pentamer din subunități polipeptidice cu care interacționează mediatorul - b - canalul ionic (sodic)

Partea receptorului, care în mod specific recunoaște acetilcolina, reprezintă sectoare de lanț polipeptidic lung, proeminent deasupra membranei, care străpunge membrana. Ca serpentina, de 7 ori G-proteinele sunt o grupă numeroasă de proteine, în care se evidențiază G_i (care inhibă adenilataciclaza), G_q (care activează fosfolipaza

C), G_i (care deschide canalele ionice) etc. Sub formă legată cu guanozintrifosfatul (GTP), G-proteina reglează activitatea enzimelor membranare (stimulează sau inhibă) sau canalului ionic, acțiunea încetează după hidroliza GTP.

Transmiterea semnalului prin M-colinoreceptori către efectori intracelulari (enzime, proteine) se realizează în câteva etape. Inițial acetilcolina interacționează cu partea superficială a receptorului → receptorul activează G-proteina → G-proteina modifică activitatea funcțională a enzimei membranare sau canalului ionic. Totodată, prin M_1 - și M_2 -colinoreceptori, cuplați cu G_q -proteinele, acetilcolina stimulează (activează) fosfolipaza C (PLC), iar prin M_2 -colinoreceptori, cuplați cu G_i -proteinele, inhibă adenilatciclaza și în același timp, prin G_s -proteină activează canale de potasiu, exfluxul intensificat (sport) al ionilor de potasiu provoacă hiperpolarizarea membranei, ce conduce la scăderea excitabilității (inhibarea funcției) celulei.

Apoi în procesul de transmitere a semnalului se includ așa numiți mediatori intracelulari secunzi („mesageri” secunzi). Aceștia sunt produsele care se formează în urma hidrolizei de către fosfolipaza C a componentelor fosfolipidice (fosfatidilinozitolul) din membrana celulară – 1, 3, 5-inozitoltrifosfatul (1,3,5 ITP) și diaciglicerolul (DAG). Inozitolinfosfatul declanșează eliberarea din reticulul endoplasmatic a calciului intracelular, implicat în contracția musculară și secreția glandulară. Concomitent din ATP sub influența adenilatciclazei se formează adenozin-3,5-monofosfatul ciclic (AMPe). Activitatea acestei enzime prin M_2 -colinoreceptori se reduce. Mediatorii secunzi activează proteinkinazele respective. Acestea, la rândul lor, reglează activitatea unui șir de enzime și proteine intracelulare, fapt ce contribuie la anumite modificări în procesele metabolice și starea funcțională a celulelor. Astfel, diversele variante și asocieri ale mediatorilor secunzi intracelulari asigură spectrul activării celulelor, ca răspuns la stimularea diferitor receptori.

Activarea sau blocarea M-colinoreceptorilor se soldează cu unele sau altele modificări în organism (vezi tab. 20), schimbări metabolice, lansarea sau inhibiția aparatului genetic, proceselor de regenerare și divizare celulară. Toate modificările observate se marchează ca efecte farmacologice ale M-colinomimeticelelor și M-colinoliticelelor.

N-colinoreceptorii sunt formați, de regulă, din câteva subunități polipeptidice (2 alfa lanțuri, 1 beta, 1 gama și 1 delta, fiecare lanț străbate membrana de 4 ori). Aceste subunități formează un pentamer, în centrul căruia se află un canal comun pentru ioni de Na^+ și K^+ .

Acetilcolina s-ar fixa specific pe subunitatea α . Receptorul colinergic recunoaște și fixează acetilcolina datorită complementarității structurale cu aceasta. Astfel acetilcolina prezintă o extremitate cationică și o extremitate esterică. Receptorul colinergic posedă la rândul lui un sediu anionic și un sediu esterofil. Fixarea acetilcolinei pe receptor constă în legarea ionică a capătului cationic al mediatorului la sediul anionic al receptorului și în fixarea grupării esterice a acetilcolinei de sediul esterofil al receptorului printr-o punte de hidrogen întărită de forțe Van der Waals.

Pentru înțelegerea mecanismului de conjugare a N-colinoreceptorilor cu funcțiile celulei este necesar de a cunoaște, că în starea de repaus membrana are sarcină pozitivă pe suprafața exterioară și negativă – pe cea internă. Sarcina este condiționa-

tă de diferență în repartizarea cationilor principali pe părțile membranei conținutul de potasiu în interiorul celulei este semnificativ mai mare, decât în mediul exterior al celulei, iar concentrația de sodiu invers.

Astfel, citoplasma este foarte îmbogățită cu potasiu, pe când ioni de sodiu sunt activ înlăturați din celulă cu ajutorul unui mecanism de transport special („pompa sodică”). La aceasta ioni de sodiu „trag” după sine anionii, care se adună de-a lungul suprafeței interne a membranei, condiționând sarcina negativă a ei. Ioni de sodiu înlăturați, se plasează pe suprafața exterioară a membranei, încărcând-o pozitiv.

Moleculele de acetilcolină, legându-se cu două alfa-subunități ale N-colinoreceptorului, contribuie la deschiderea canalului de sodiu.

Ioni de sodiu se îndreaptă după gradientul de concentrație din lichidul interstițial în celulă, ce conduce la depolarizarea membranei și apar (ia potențialului postsinaptic de excitație (PPSE), cu exfluxul treptat al ionilor de potasiu. La atingerea PPSE a unui anumit nivel (critic) are loc activarea canalelor de sodiu potențial dependente ale porțiunilor membranare vecine. Curentul rapid de influx al ionilor de sodiu provoacă potențialul de acțiune (PA), care se răspândește în formă de undă de excitație pe celula nervoasă (ganglionul vegetativ) până la următoarea sinapsă sau trece de la nerv la mușchi și se răspândește pe membrana lui. În mușchii striati PA provoacă activarea canalelor de calciu, are loc influxul în celulă a ionilor de calciu, care de asemenea se eliberează din structurile intracelulare. Așadar, ionii de calciu le revine rolul principal în mecanismul de conjugare a excitației și contracției. Ioni de calciu (parțial în complex cu calmodulina) activează interacțiunea actinei și miozinei, adică contracția mușchiului.

N-colinoreceptorii celulelor ganglionilor vegetativi și formațiunilor omoloage lor, marcate ca N_A -colinoreceptor și N_M -colinoreceptorii mușchilor striati posedă particularități structurale fine, care sunt indiferente pentru acetilcolină, însă se dovedesc a fi destul de semnificative pentru interacțiunea lor cu substanțele medicamentoase.

Tabelul 21

Efectele stimulării receptorilor colinergici

Organ	Efecte
<i>Efecte muscarinice</i>	
<i>Ochi (M_3)</i>	Contractia sfincterului irisului (mioză), contractia mușchului ciliar (acomodare pentru vederea de aproape), scăderea tensiunii intraoculare.
<i>Sistem cardiovascular (M_2)</i>	Hipotensiune arterială apărută ca rezultat al deprimării cordului (deprimarea tuturor funcțiilor) și a unei dilatații arteriole moderate.
<i>Aparat respirator (M_3)</i>	Bronhoconstricție, hipersecreția glandelor bronșice.
<i>Tubul digestiv (M_3; M_2)</i>	Stimularea motilității și secreției digestive, cu relaxarea sfincterelor, grăbirea tranzitului.
<i>Fibra musculară netedă</i>	Contractie bronșii, tractul gastrointestinal, colecist, canalul coledoc, uretere, vezica urinară.
<i>Glandele exocrine (M_3)</i>	Stimularea tuturor secrețiilor exocrine: salivare, lacrimale, sudorale, bronșice, digestive.

<i>Tractul urinar</i>	Relaxarea sfincterelor și a trigonului vezical
<i>Organe sexuale masculine</i>	Ereție
<i>SNC (M_1, M_2)</i>	Excitație (vigilantă, atenție, somn paradoxal), convulsii (numai la doze toxice)
<i>Efecte nicotinic</i>	
<i>Sistem cardiovascular</i>	În țigă hipertensiune, apoi h. potensiune
<i>Placă motorie (N_2)</i>	Depolarizare prelungită ce determină inițial creșterea tonusului și contractilității, iar ulterior conduce la inhibiția transmisiei neuromusculare
<i>SNC (N_2)</i>	Greață, vărsături, convulsii.
<i>Medulosuprarenală (N_2)</i>	Secreție de catecolamine

5. Inactivarea acetilcolinei și restabilirea stării inițiale a celulei

Interacțiunea acetilcolinei cu colinoreceptorii este de durată extrem de scurtă (de ordinul de 2 ms). Aceasta se lămurște prin eliberarea rapidă a acetilcolinei din legătura reversibilă cu receptorul, de asemenea, prin inactivarea rapidă a ei. În sinapsele colinergice (în membranele pre- și postsinaptice, în diferite sinapse variat) există enzima acetilcolinesteraza (AChE) sau colinesteraza adevărată, care este capabilă să accelereze hidroiza spontană a acetilcolinei de milioane de ori. Enzima are centrul activ cu afinitate superioară la acetilcolină. AChE scindează acetilcolina în colină și acetat, care nu posedă efecte de mediator. Colina este captată în mare parte (până la 50%) de terminațiile presinaptice unde se reutilizează pentru sinteza acetilcolinei. Acetatul pătrunde în sânge. Astfel dispare factorul, care a provocat schimbări în structurile postsinaptice și proprietățile acestora se reîntorc la nivelul inițial. În regiunea N-colinoreceptorilor are loc repolarizarea membranei. În proces se include mecanismul special de transport (pompa sodiu-potasică), localizat în membrană și care asigură îndepărtarea sodiului și influxul de potasiu în celulă. Ca rezultat al funcției acestui mecanism se restabilește gradientul inițial al electroliților pe părțile membranei și încărcătura de repaus. Celula este gata să primească următorul impuls nervos.

Sunt de asemenea date, că o parte semnificativă de mediator, care s-a eliberat din reacția cu receptorul, difundează din fanta sinaptică în mediul interstițial și sânge și acolo se distruge de pseudocolinesterază (butilcolinesterază), care posedă afinitate mai mică față de acetilcolină.

Acesta este în linii generale mecanismul de transmitere a impulsurilor în sinapsele colinergice. Diversele verigi ale acestui mecanism pot fi obiectul de acțiune a substanțelor medicamentoase.

Remedii medicamentoase, care intervin în transmiterea impulsurilor în sinapsele colinergice, în dependență de orientarea acțiunii sale, se divizează în colinometice și colinolitice. În fiecare grupă preparatele se subdivid după selectivitatea acțiunii asupra unui sau altui tip de colinoreceptor. Cu excepția interacțiunii directe cu colinoreceptorii, anumite substanțe pot bloca enzima care inactivează acetilcolina, să intensifice și să prelungească efectul ei și se numesc preparatele anticolinesterazice.

Se disting următoarele grupe de preparate care acționează la nivelul sistemului colinergic.

1. **Colinomimeticele** asemenea acetilcolinei excită colinoreceptori.
2. **Anticolinesterazicele** inactivează enzima colinesterază, responsabilă de descompunerea acetilcolinei.
3. **Colinoblocantele** blochează colinoreceptori și pierderea sensibilității față de acetilcolină.

5.2. Colinomimeticele (Parasimpatomimeticele)

Alcaloizii muscarina și nicotina nu se utilizează în practica medicală, însă ei se folosesc pe larg în calitate de analizatori în farmacologia experimentală. Foarte rar se utilizează în clinică acetilcolina, care excită concomitent M- și N-colinoreceptori. Ompotrivă, substituenții vegetali și sintetici ai muscarinei, nicotinei și acetilcolinei, mai ales preparatele anticolinesterazice, prezintă interes practic semnificativ.

Clasificarea colinomimeticelelor:

I. Cu acțiune directă

M-colinomimetice:

- clorhidrat de pilocarpină
- acechidină
- cisoprid

N-colinomimetice:

- clorhidrat de lobelină (Lobesil)
- citizină (Cititon, Tabex)
- clorhidrat de anabazină (Gamibazină)

M-N-colinomimetice:

- acetilcolină
- carbacol

II. Cu acțiune indirectă

M-N-colinomimetice remedii anticolinesterazice

A. Reversibile

a) ușor reversibile

- edrofoniu (Tenzilon[®])

b) moderat reversibile

- salicilat de ezerină
- bromhidrat de galantamină (Nivalină[®])
- bromură de piridostigmină (Calimină[®])
- distigmină (Ubrethid[®])
- amibenoniu (Oxazil[®])
- aminostigmină
- amipiridină

c) inhibitoarele selectiv ale colinesterazei cerebrale

- donepezil (Arisept[®])
- rivastigmină (Exelon[®])

B. Ireversibile

a) medicamente

- paraoxon
- amină
- ecotiopat

a) substanțe organofosforice nemedicamentoase

- insecticide
- pesticide

b) substanțe organofosforice folosite cu scop militar

- zorn
- zoman

M-colinomimeticele. La administrarea acestor preparate în organism predomină efectele induse de stimularea nervilor parasimpatici. Mecanismul de acțiune este condiționat de excitarea selectivă a M-colinoreceptorilor neuronilor și celulelor organelor efectoare și țesuturilor (cordului, ochiului, musculaturii netede bronhiale și intestinale, glandelor exocrine inclusiv sudoripare). M-colinomimeticele imităază impulsul parasimpatic și afară de aceasta, stimulează glandele sudoripare (inervație simpatică).

Influența asupra ochiului. Excitarea M-colinoreceptorilor mușchiului constrictor al pupilei conduce la contracția lui și pupila se îngustează (mioză). Mioza și aplanarea irisului contribuie la deschiderea rețelei trabeculare Fontano situate la baza irisului și canalului Schlemm și scăderea tensiunii intraoculare. M-colinomimeticele cresc convergența cristalinului (până la maximum), provocând spasmul acomodăției și fixarea vederii pentru aproape. Excitarea M-colinoreceptorilor mușchiului ciliar cauzează contracția lui și respectiv, relaxarea ligamentului Zinn. Cristalinul capătă o formă mai bombată, ochiul și fixarea vederii pentru aproape.

Influența asupra cordului. M-colinomimeticele încetinesc (analogic efectului de excitare a ramurilor cardiace vagale) frecvența contracțiilor cardiace (bradicardie). Se inhibă conductibilitatea prin sistemul de conducere.

Influența asupra glandelor exocrine. Sporește secreția salivară, glandelor tractului gastrointestinal, glandelor bronșice, lacrimale, sudoripare.

Influența asupra musculaturii netede. M-colinomimeticele stimulează contracția musculaturii circulare a bronhiilor (tonusul crește până la bronhospasm), tractului gastrointestinal (sporește peristaltismul și viteza evacuării chimului alimentar), vezicii biliare și urinare, uterine, mușchiului constrictor al pupilei, iar tonusul sfincterelor tubului digestiv și vezicii urinare, dimpotrivă, scade.

Indicații. Glaucom (terapia simptomatică), uneori în atonia tubului digestiv, uterului, vezicii urinare, endarteriită.

Contraindicații. M-colinomimeticele nu se indică în caz de astm bronșic, dereglări ale conductibilității cardiace, afecțiuni organice grave ale cordului, sarcină, epilepsie, hiperkinezie, hemoragii din tractul gastrointestinal, procese inflamatorii în cavitatea abdominală până la intervenții chirurgicale.

Pilocarpina este un alcaloid din *Pilocarpus jaborandi* cu acțiune predominant muscarinică la nivelul glandelor exocrine și al ochiului. Pilocarpina stimulează in-

tena secrețiile sudorale, salivară, bronșică. La nivelul ochiului, aplicat local, determină mioză, spasm de acomodare și scăderea presiunii intraculare. Pentru aceste acțiuni pilocarpina se utilizează în glaucom sub formă de picături oftalmice, unguente (gel), pelicule oftalmice.

În practica stomatologică pilocarpina (comprimate Salagen) în doză de 5 mg, oral sau injectat s.c., se poate folosi pentru creșterea secreției salivare în xerostomia apărută post radioterapie în regiunea capului sau a cefei, în hipofuncția glandelor salivare postionizocetomice, în neuroze perioada climacterică, maladiile glandelor salivare etc.

Aceclidina prezintă substanță colinomimetică, ce stimulează preponderent M_1 -colinoreceptorii organismului. Îndeosebi, este exprimată capacitatea preparatului de a amplifica și intensifica contracțiile intestinului, vezicii urinare, uterului. În practica chirurgicală și obstetrico-ginecologică se utilizează în scopul prevenției și înlăturării atoniei postoperatorii a musculaturii tubului digestiv și vezicii urinare, în practica obstetrico-ginecologică în caz de diminuare a tonusului și subinvoluției uterului, pentru hemostază în perioada postoperatorie.

În practica oftalmologică pilocarpina și aceclidina, afară de glaucom, de asemenea, se utilizează pentru îmbunătățirea troficii oculare, în tromboza venei centrale retiniene, ocluzia acută a arterei retiniene, atrofia nervului optic, hemoragii în corpul vitros. Cu acest scop se utilizează preparatul combinat „Fotil” (componenta: pilocarpină, timolol).

Compușii de sinteză, asemănători structural cu acetilcolina, au stabilitate mai mare, deci acțiune de durată mai lungă și efecte predominant muscarinice la nivelul musculaturii netede vasculare, digestive și a vezicii urinare. Din acest grup fac parte metacolina, folosită ca vasodilatator în afecțiuni vasospastice, betanecolul, utilizat ca vasodilatator și stimulator al musculaturii netede digestive sau și a vezicii urinare în atonii digestive sau vezicale.

Betanecolul și metacolina în administrare orală au fost propuse ca alternativă a pilocarpinei în tratamentul xerostomiei.

În *intoxicația cu M-colinomimetice*, de asemenea, cu ciuperci bureți peștriți (conțin muscarină) apare bradicardie pronunțată, bronhospasm, bronhoree hiper-salivare, mioză, spasmul acomodării, peristaltism dureros sport (colice, diaree), sudorație abundentă, sunt posibile convulsii. Se înlătură toate aceste simptome cu M -colinomolitice (atropină ș.a.).

N-colinomimeticele. Preparatele acestui grup excită N -colinoreceptorii zonei sinocarotidiene, ganglionii vegetativi și altor structuri, în care sunt N_1 -colinoreceptorii, în legătură cu particularitățile lor structurale, se deosebesc cu o sensibilitate mai mare decât N_{20} -colinoreceptorii, atât la acetilcolină, cât și la acțiunea substanțelor N -colinomimetice. De aceea, cu toate că posedă un spectru larg de acțiune, efectele N -colinomimetice vor fi legate de acțiunea directă activatoare asupra N_1 -colinoreceptorilor.

Reprezentant tipic al acestei grupe este nicotina, utilizarea căreia sub formă de fumat sau masticație a frunzelor de tutun este cunoscută foarte de mult. Acest viciu contribuie la evoluția unui șir de boli grave ale sistemului cardiovascular, pulmonar.

lor, stomacului ș.a. Componenta principală a fumului de tutun este nicotina, toxicitatea căreia este foarte mare. 1-2 picături de alcaloid curat este suficient de a ucide omul. Afară de nicotină, la arderea tutunului se sublimă și se inspiră cu fumul, alte produse toxice și iritante ale mucoasei: fenol, oxid de carbon, acid cianhidric, rășine etc. În componența fumului de tutun s-au depistat urme de poloniu radioactiv, care determină proprietățile cancerigene ale tutunului.

Pasiunea pentru fumat este condiționată de acțiunea farmacologică a nicotinei, adică de acele efecte, care sunt legate de influența excitantă a alcaloidului asupra N-colinoreceptorilor. Rolul principal în acțiunea nicotinei îl joacă și excitarea N-colinoreceptorilor SNC, mai ales în scârțârea cerebrală, bulbul rahidian. Aceasta creează senzația subiectivă a oricărei creșteri a capacității de muncă, accentuării atenției. Parțial aceasta este legată cu stimularea medulosuprarenalelor și sponerea eliberării de adrenalină. Ultima, de asemenea, excită centrele cerebrale, mărește tensiunea arterială și lucrul inimii. Influența nicotinei asupra funcției organelor interne poartă un caracter complex și este condiționată, afară de cele două mecanisme indicate, de excitarea simultană a ganglionilor simpatici și parasimpatici, de întărirea hemoreceptorilor vasculari. Toate structurile enumerate conțin N-colinoreceptori. Excitarea hemoreceptorilor zonei sinocarotidiene provoacă eliberarea reflexivă a hormonului lobului posterior al hipofizei - vasopresina, care contractă vasele coronariene.

Fumatul îndelungat contribuie la evoluția bolilor sistemului cardiovascular: boala hipertonică, angorul pectoral, ateroscleroza, endarterita obliterantă. Acțiunea iritantă a fumului de țigară asupra bronhiilor și parenchimului pulmonar determină bronșite cronice și contribuie la apariția pneumoniei interstițiale, emfizemului și cancerului bronhial. Frecvența acestor maladii la fumători este de câteva ori mai mare, decât la nefumători. Aceleași produse ale arderii incomplete a tutunului nimeresc cu saliva în stomac, provocând inflamație cronică a mucoasei, contribuie la dezvoltarea ulcerului gastric. Pericolul deosebit al nicotinizmului constă în răspândirea foarte vastă a lui. Un rol important în apariția și susținerea pasiunii pentru fumat joacă mecanismul reflector-condiționat, de aceea lupta cu nicotinizmul trebuie, mai întâi de toate, să includă lucrul educativ (explicativ), mai ales între adolescenți, măsuri sportive, utilizarea hipnoterapiei, acupuncturii. Pentru tratamentul cazurilor mai grave, avansate de nicotinizm au fost propuse preparatele tabex, lobesil, anabazină. Aceste preparate sunt N-colinomimetice, care în doze treptat micșorate substituie, iar apoi înlătură dependența fizică. În lipsa acțiunii asupra cauzei narcomaniei, aceste preparate ușurează lipsura patologică de tutun a fumătorului. Aceste preparate sunt contraindicate (ca și fumatul) bolnavilor cu patologii a sistemului cardiovascular, ateroscleroză, ulcer gastroduodenal.

În doze mici nicotina excită N-colinoreceptori organelor iar în doze mai mari îi blochează. La administrarea intravenoasă animalelor experimentale, nicotina în doze mici, provoacă un tablou tipic de activare progresivă a N-colinoreceptorilor.

Prin stimularea inițială a ganglionilor parasimpatici, poate determina o hipotensiune de scurtă durată. Se instalează, însă, o hipertensiune produsă prin vasoconstricție generalizată, ca urmare a stimulării ganglionilor simpatici, a eliberării de catecolamine din medulosuprarenale, a stimulării zonei sinocarotidiene, unei acțiuni

directe asupra musculaturii netede a vaselor, precum și a unei acțiuni asupra centrilor vasomotori.

Asupra cordului mai frecvent produce bradicardie, ca rezultat al stimulării ganglionilor parasimpatici și a centrului vagal cardioinhibitor. Uneori poate apare totuși tahicardie, prin mecanism indirect sau stimularea directă a cordului.

Efectele asupra respirației constau într-o apnee, urmată de polipnee, produsă prin stimularea hemoreceptorilor sinocarotidieni și a centrului respirator bulbar.

Secrețiile exocrine sunt, de asemenea, stimulate în prima fază, apoi în faza a doua inhibate. Nicotina produce mioză în prima fază, iar în a doua midriază. Pe joncțiunea neuromusculară nicotina exercită efecte stimulatorii, manifestate prin apariția de fasciculații, ușurând transmiterea impulsurilor, apoi în doze mari - inhibiție.

Efectele nervos-centrale ale nicotinei sunt variate, în funcție de doză. Pe lângă excitarea centrilor vagali bulbari, nicotina determină excitarea centrului vomei și stimularea regiunii supraoptice din hipotalamus, cu eliberarea de hormon antidiuretic. Dozele mai mari determină tremor, asemănător bolii lui Parkinson. Creșterea dozelor duce la apariția unor convulsii clonico-tonice.

La repetarea dozelor de nicotină, atât efectele periferice vegetative, cât și cele centrale, se reduc în intensitate, iar la administrarea unei doze mai mari se produce blocarea tuturor structurilor pe care nicotina le-a stimulat în prima fază. Astfel se instalează o vasodilatație și colaps, apare tahicardie (blocarea ganglionilor parasimpatici), se produce o paralizie a musculaturii striate, paralizia centrului respirator și oprirea respirației.

Importanța medicală a N-colinomimeticelelor este foarte limitată. Practic se utilizează capacitatea lor de a excita hemoreceptorii vasculari, în primul rând a sinusurilor sinocarotidiene și pe această cale să stimuleze reflector lucrul centrului respirator. Prin urmare, aceste preparate alcătuiesc grupa analepticelor respiratorii, cu acțiune reflectorie. Efectul lor stimulant este destul de puternic, însă de durată scurtă (2-5 min la administrarea intravenoasă). Când activitatea centrului respirator este inhibată de barbiturice, morfină și analogii ei etc., sensibilitatea lui la CO₂ brusc scade. Astfel păstrarea excitabilității reflectorilor a centrului respirator (deși scăzută) în intoxicații, permite de a folosi N-colinomimeticele pentru combaterea inhibării periculoase a respirației.

Este important de menționat, că la administrarea intravenoasă a N-colinomimeticelelor, funcția centrului respirator se activează cu doze mici de preparate, pe când la administrarea subcutanată sau intramusculară a unei doze eficiente, este necesar de a o mări de 10-20 și mai multe ori. În aceste condiții se observă deosebiri individuale între preparate. Lobelina și citonul pătrund ușor în SNC. Excitând N-colinoreceptorii acestuia, ele la majorarea dozelor manifestă un șir de reacții adverse (vomă, convulsii, activarea centrului vagal cu posibilitatea stopului cardiac etc.). Aceste două preparate se pot mări numai în doze minime, prin urmare, intravenos.

Indicațiile pentru administrarea N-colinomimeticelelor

1. Inhibarea respirației în intoxicațiile cu barbiturice, analgezice opiacee, monoxid de carbon ș.a., stopul reflector al respirației în operații, tulburările

respirației în caz de nec, traume etc. Se administrează intravenos lent câte 0,2 - 0,5 ml soluție 1% de lobelină sau cititon (0,5% soluție a alcaloidului citizinei), la necesitate cititonul se poate administra repetat, cu intervale de 15 - 20 min.

La prezența unor tulburări ale respirației externe, trebuie de avut în vedere, că ventilarea artificială a pulmonilor cu cea mai simplă aparatură, întotdeauna este mai sigură și eficientă decât orice analeptic respirator. Ultimele se pot folosi numai în acele cazuri când respirația asistată este imposibil de efectuat.

2. Pentru ușurarea dezobșinuiri de la fumat. Se indică după schemă (cu descreșterea treptată a dozei) următoarele preparate: anabazină sub formă de comprimate (intern sau sublingual), pelicule bucale sau gume masticabile „gamihazină”, comprimate „tabex” (conțin alcaloidul citizină) și „lobesil” (conțin alcaloidul lobelina). Durata unei cure de tratament alcătuiește 20 - 25 zile.

Stimulatoarele M- și N-colinoreceptorilor. *Acetilcolina* este produsă permanent în organism. Prezintă un ester al colinei și acidului acetic. În calitate de preparat medicamentos practic nu se folosește. Uneori se administrează cu scop de vasodilatator în spasmul vaselor periferice (se injectează în artera femurală în endarterita obliterantă).

Carbacholina după structura chimică și proprietățile farmacologice este similară acetilcolinei. Totodată, manifestă potență mai mare și acțiune mai îndelungată, deoarece nu este hidrolizată de colinesterază. Stabilitatea preparatului permite administrarea lui nu numai pe cale parenterală, dar și perorală.

5.3. Anticolinesterazicele

Mecanismul de acțiune. Reieșind din denumire mecanismul de acțiune al preparatelor în cauză constă în blocarea colinesterazei - enzimă implicată în descompunerea acetilcolinei. Ca urmare, mediatorul acetilcolina se acumulează în sinapsele colinergice. Unele substanțe provoacă inhibiția tranzitorie, reversibilă a activității enzimelor. Efectul lor este relativ de scurtă durată și după sistarea interacțiunii lor cu enzima, activitatea acestora se restabilește. Alte substanțe formează cu enzima un complex stabil. În acest caz activitatea enzimelor se reduce la „normă”, doar cu condiția utilizării reactivatorilor specifici. Procesul obișnuit de hidroliză a acetilcolinei va reîncepe numai la sinteza unei colinesteraze noi.

Din aceste considerente, anticolinesterazicele se divizează în:

- *anticolinesterazice reversibile* fizostigmina, galantamina, neostigmina metilsulfat (Prozerina[®]), ambenoniu clorură (Oxazilul[®]), piridostigmina bromură (Calimina[®]) etc
- *anticolinesterazice ireversibile* armina, fosfacol

Efectele preparatelor anticolinesterazice sunt similare cu cele provocate de acetilcolină și substanțele colinomimetice. Pentru majoritatea preparatelor anticolinesterazice este caracteristică predominarea proprietăților M-colinomimetice (bradicardie, creșterea tonusului musculaturii bronșice, mioză, intensificarea secreției

glandelor bronșice, salivare, sudoripare, gastrice, spasmul tonusului și peristaltismului intestinal etc.). Pentru un număr redus de preparate este caracteristică prevalarea efectelor N. colinomimetice (excluzarea SNC), intensitate, carența activității musculare până la convulsii hipertensiune arterială bruscă).

Indicații:

1. Tratamentul sechelelor poliomielitei, tetusului, consecințelor tulburării circulației cerebrale, traumelor, paraliziei cerebrale la copii, neuritelor, polineuritelor, parezilor
2. Miastenie. În această maladie gravă, caracterizată prin văhiciune musculară progresivă, indusă de dereglarea transmisiei impulsurilor în sinapsele neuromusculare, substanțele anticolinesterazice exercită efect simptomatic, restabilind activitatea musculară. Pentru aceste mușchi sunt utilizate. În aceste cazuri preferință au preparatele care pătrund ușor în SNC - neostigmină, peridostigmină, ambenoniu și distigmina
3. Glaucom cu unghi închis. Efectul simptomatic benefic este asigurat de utilizarea topică a substanțelor anticolinesterazice - în sau fără asociere cu M. colinomimeticele (fizostigmină în colir 0,25 - 1%, amină 0,01%).
4. Sechelele miorelaxării după administrarea curarizantelor antidepolarizante în anestezia logic. Preparatul de elecție se consideră neostigmina
5. Atonie intestinală (mai ales după intervenții chirurgicale în cavitatea abdominală) și atonia căilor urinare. Preparatul de elecție - neostigmina. Pentru tratamentul îndelungat în aceste cazuri este preferabilă utilizarea preparatului cu durată lungă de acțiune - distigmina (1 brev. d²) intramuscular sau intern, o dată în zi sau în 2-3 zile
6. În practica stomatologică anticolinesterazicele se folosesc în acetilaminic, neuritele nervului facial, galantamină, neostigmină)

Efecte adverse: Bradicardie, scăderea tensiunii arteriale

Contraindicații: Angor pectoral, astm bronșic, dereglarea conductibilității cardiace, epilepsie, boala Parkinson.

Anticolinesterazicele reversibile

Fizostigmina. Prototipul substanțelor anticolinesterazice reversibile. fizostigmina este un alkaloid extras din semintele de *Physostigma venenosum*. În glaucom fizostigmina subiectat manifestă o potență mai mare decât pilocarpina. Fizostigmina rareori se administrează parenteral din cauza toxicității pronunțate.

Galantamina este un anticolinesterazic natural extras din *Galanthus woronowii*. Facilitază transmiterea excitației și conductibilitatea neuromusculară. Administrată în sacul conjunctival, galantamina produce hiperemie și edem conjunctival tranzitorii. Galantamina bromhidrat poate fi utilizată în tratamentul miasteniei, distrofiei musculare progresive, dereglării senzitive și motorii cauzate de neurite, polineurite, radiculite, în sechelele induse de dereglările circulației cerebrale, în reconvalescența după poliomielită acută, în tratamentul paraliziei cerebrale infantile, ileusului paritetic și atoniei căilor urinare.

Neostigmina metilsulfat este o substanță anticolinesterazică sintetică. Manifestă activitate anticolinesterazică pronunțată. După efectele periferice este similară

fizostogminei și galantaminei. Prozerina se folosește în calitate de antagonist al curarizanteilor antidepolarizante. Uneori se utilizează în caz de insuficiență a contracțiilor uterine.

Piridostigmina bromură (Calimina[®]) ameliorază transmisia neuromusculară, amplifică motilitatea tubului digestiv, sporește tonusul vezicii urinare, a bronhiilor. Provoacă bradicardie

Anticolinesterazicele ireversibile

Reprezentanții acestei clase sunt compușii organofosforici (COP). Se utilizează doar în tratamentul topic al glaucomului, ca urmare a toxicității lor pronunțate

Simptomatologia intoxicației cu compuși organofosforici: mioză, transpirație, sialorree, hipersecreția glandelor bronșice, bronhospasm, bradicardie, ulterior tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, agitație psihomotorie, anorexie, greață, vomă, crampe abdominale, diaree, în cazurile grave pot surveni fasciculații musculare și contracturi involuntare, convulsii, excitabilitatea alternată de inhibiție, scăderea tensiunii arteriale, dezvoltarea stării comatoase. Cauza primară a morții este insuficiența respiratorie prin edem pulmonar acut și paralizia mușchilor intercostali și diafragmali, la care se asociază insuficiența.

Măsurile generale care se impun în cazul intoxicației acute, includ:

- decontaminarea (scuterea celui ce s-a intoxicat din mediul unde a avut loc accidentul și aplicarea măștii de gaze, dacă atmosfera rămâne contaminată, scoaterea hainelor, spălarea abundentă a pielii și mucoaselor cu soluție 3 - 5% de hidrocarbonat de sodiu, spălătură gastrică, remedii adsorbante și clisme sifon);
- diureză forțată,
- administrarea intravenoasă a M-colinoblocantelor (atropina sulfat), reactivatorilor colinesterazei,
- în cazurile grave - hemosorbție, hemodializă și dializă peritoneală.

Reactivatorii de colinesteraze

Reactivatorii de colinesteraze pot fi utilizați pentru profilaxia și tratamentul intoxicațiilor acute cu compuși organofosforici (insecticide, substanțe organofosforice etc.). A accelera reactivarea colinesterazei s-a reușit cu ajutorul substanțelor care conțin grupul $-N=N-OH$. Mecanismul restabilirii activității enzimatice a colinesterazei constă în legarea agentului reactivant cu rămășița COP și ruperea ultimei de la enzimă. Enzima intoxicată poate „îmbătrâni” foarte rapid și atunci nu se reactivează, de aceea, utilizarea reactivatorilor trebuie să se înfăptuiască cât mai timpuriu.

Utilizările acetilcolinomimeticele în stomatologie

Este cunoscut faptul că secreția salivară este stimulată prin activarea verigii parasimpatice și inhibată prin stimulare simpatică, așa cum se poate exemplifica prin uscăciunea gurii în stările de anxietate acută. În plus, secreția salivară poate fi diminuată ca rezultat al deshidratării (cauzată de administrarea unor diuretice puternice).

nice), sau în boli ale glandelor salivare (sindromul Sjögren), la vârstnici, precum și la bolnavii tratați cu unele anticanceroase sau supuși radioterapiei (când sunt iradiate glandele salivare). De asemenea, xerostomia (uscăciunea gurii) este un efect advers comun al medicației cu efecte anticolinergice (*atropina* și analogii săi, *antidepresive triciclice*, *fenotiazine*, *antihistaminice*) și al *simpatomimetice*lor (*efedrină*, *decongestionante*, *bronhodilatatoare*, *amfetamine*).

Cu excepția disconfortului cauzat de xerostomie, pot să apară complicații (stomatopirsis, ulcere orale, malnutriție, scădere în greutate, candidoză orală și recrudescență a carilor dentare, boală parodontală, tulburări de somn, alterări ale simțului gustativ).

Medicamentele care cresc secreția salivară (*salivogoge*) pot fi utilizate în bolile glandelor salivare, când este redusă cantitatea de țesut funcțional. Cele mai eficiente sunt *anticolinesterazicele* uzuale (*fizostigmina* și analogii săi), dar ele au dezavantajul că intensifică activitatea tuturor organelor care beneficiază de inervația colinergică, producând numeroase efecte adverse.

Se poate recomanda *pilocarpina*, ca *colinomimetice direct* cu acțiune predominantă asupra glandelor salivare, precum și asupra altor glande exocrine. O doză de 5 mg de *pilocarpina* crește semnificativ secreția glandelor parotide, submandibulare și sublinguale, efectul fiind maxim după 30 minute și menținându-se aproximativ 3 ore. Sunt preferate preparatele retard, care eliberează lent *pilocarpina*, iar efectul *salivogog* are durată mai mare. Sub formă de tablete (*Salugen[®]*), este curent indicată în tratamentul xerostomiei generate de iradieri în zona capului sau nasului. O doză de 5 mg de două ori zi administrată oral, determină ameliorarea simptomelor sindromului Sjögren, concomitent cu creșterea secreției salivare, oculare etc., cu dispariția disconfortului oral, a necesității de ingerare de lichide în timpul nopții. Ca urmare, pacientul nu mai are tulburări de somn și disfonie.

Carbacolul și *betanecolul*, administrate oral, au fost propuse ca alternativă a *pilocarpinei* în tratamentul xerostomiei din sindromul Sjögren, deoarece are efect diaforetic mai redus.

Evimelina (*Evimac[®]*) este agonist pe receptori M_1 , prezenți în glandele salivare și lacrimale, având efecte *salivogoge* mai prelungite.

5.4. Colinoblocantele

(parasimpaticoliticele, acetilcolinoliticele)

Parasimpaticoliticele sunt substanțe care antagonizează efectele acetilcolinei și colinomimeticele în funcție de receptori asupra cărora acționează, deosebind două subclase: muscarinocolinoliticele și nicotinocolinoliticele.

Muscarinoliticele

Muscarinoliticele sunt substanțe cu afinitate pentru receptori muscarinici, dar lipsite de activitate intrinsecă, acțiunea lor fiind, ca urmare, de tip blocant la nivelul acestei categorii de receptori.

Clasificarea M-colinoblocanțelor.

a) *În funcție de origine*

- Naturale: atropină, scopolamină (hiosciamina, „Scopoderm TTS”), platifonă, ciclopentolat, iunctură și extract de *Belladonna*
- De sinteză: homatropină, platifilină, metociniu, tropicamidă, propantelină, fubromegan

b) *În funcție de selectivitate*

- Selective (M₁): pirenzepină, telenzepină
- Selective (M₂): oxitropiu, ipratropiu, tiotropiu
- Neselective: restul anticolinergicelor

c) *În funcție de acțiunea terapeutică*

- Midriatică: homatropină, tropicamidă, ciclopentolat
- Antispastică - digestivă: platifilină, metociniu, butilscopolamină, metilscopolamină, propantelină, atropină
- Antigastroasă: pirenzepină, telenzepină
- Antiasmatică: ipratropiu, oxitropiu, troventol, tiotropiu
- Antispastic urinare: tolterodin, emepronium, cloruri de tospiu, propivarină.

d) *În funcție de structura chimică*

- Derivați de amoniu cuaternar: homatropină, butilscopolamină, propantelină, emepronium, ipratropium, oxitropium, tiotropium, metociniu etc
- Amine terțare: tropicamidă, ciclopentolat, atropină, scopolamină, pirenzepină, telenzepină, promverină, tolterodin etc

Mecanismul de acțiune. Reprezentanții acestei clase blochează interacțiunea acetilcolinei cu receptorii muscarinici și anulează apariția efectelor specifice la nivelul tuturor structurilor colinergice care prezintă acest tip de receptori

Reprezentantul principal al M colinoblocanților prezintă *atropina*: alcaloid din *Atropa Belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Datura stramonium*. Preparatul se absoarbe rapid la nivelul tubului digestiv și mucoaselor. Peste 24 de ore se elimină cu urina circa 94% din preparatul administrat, o parte se secretă în laptele matern și salivă. Penetreză bariera hematoencefalică

Acțiunea atropinei și a preparatelor similare sunt contrapuse efectelor colinomimeticelelor

Fund utilizată topic la nivelul ochilor, atropina poate produce midriază în decurs de 5-7 zile ca urmare a blocării receptorilor muscarinici de la nivelul fibrelor circulare ale irisului. Întrucât drenarea umorii apoase din camera anterioară a ochiului, în acest caz devine dificilă, tensiunea intraoculară poate crește (preponderent în glaucom). De asemenea, atropina relaxează mușchiul ciliar și fixează cristalinul pentru vederea la distanță, ca urmare obiectele apropiate devin neclare și micșorate (paralizia acomodăției)

Acțiunile farmacodinamice ale atropinei

1. Reduce secreția glandelor salivare, cantitatea totală de suc gastric și activitatea lui digestivă.
2. Inhibă funcția secretorie a glandelor bronșice și mărește viscozitatea secretului bronșic. În doze mici inhibă secreția glandelor sudoripare și diminuează termoliza.

- 3 Relaxează musculatura netedă a bronhiilor și bronhiolilor, însă după activitatea bronhodilatatoare în caz de bronhospasm cedează adrenalinei, scade secrețiile traheo-bronșice.
- 4 M-colinoblocantele reduc tonusul, peristaltismul și secrețiile digestive. Anihilează acțiunea colinomimeticeilor și efectul spasmogen al morfinei asupra intestinului subțire și gros.
- 5 Exerciță acțiune spasmolitică la nivelul musculaturii căilor biliare și vezicii biliare. În doze terapeutice atropina reduce tonusul vezicii urinare, însă sporește tonusul sfincterului, fapt ce induce retenția urinei.
- 6 Acțiunea atropinei la nivelul sistemului cardiovascular este mai pronunțată în cazul tonusului mărit al nervului vag. Preparatul reduce influența vagală, parasimpatică asupra miocardului. Dozele mici sub 0,25 mg, determină bradicardie tranzitorie, în timp ce, în mod normal, apare tahicardie (efect cronotrop pozitiv prin blocarea tonusului parasimpatic, predominant la nivel cardiac). Atropina stimulează conducerea și scurtează durata perioadei de refractare la nivelul joncțiunii atrioventriculare (efect dromotrop pozitiv). Crește necesitatea miocardului în oxigen. Astfel survine riscul aritmilor.
- 7 Nu modifică tensiunea arterială (TA), însă în doze terapeutice anihilează hipotensiunea arterială, indusă de colinomimetice. În doze toxice inhibă centrul vasomotor și provoacă dilatarea acută a vaselor cutanate (hiperemie atropinică a pielii feței), ce contribuie la scăderea TA.
- 8 Traversază bariera hematoencefalică. Efecte asupra SNC: atropina are efecte favorabile în boala Parkinson (suprimă o serie de manifestări extrapiramidale). La doze toxice atropina realizează inițial efecte stimulatoare (agitație, instabilitate, dezorientare, halucinații, delir, stimularea centrului respirator), apoi efecte deprimante (insuficiență respiratorie și circulatorie).
- 9 Reduce tulburările vestibulare ce apar după intervenții chirurgicale pe urechea internă, în răul de legănare (cinetoză).

Indicații.

- 1 Afecțiuni oculare: în scopuri diagnostice, pentru examenul fundului de ochi și în scop terapeutic pentru tratamentul afecțiunilor oculare inflamatorii acute (iridociclitelor) și pentru alegerea ochelarilor sau a lentilelor de corecție.
- 2 Patologie digestivă: în tratamentul complex al bolii ulceroase a stomacului, duodenului și gastritelor hiperacide (efect antisecretor).
- 3 Afecțiuni respiratorii: în bronhospasmul, generat de hiperonusul nervului vag. Este mai puțin eficient în caz de astm bronșic, în patogenia căruia un rol de frunte îi aparține histaminei.
- 4 Ca premedicație în anestezilogice (pentru prevenția bronho- și laringospasmului, inhibarea secreției glandelor salivare și bronșice) și pentru proflaxia reflexului vago-vagal și stopului cardiac în caz de intubație.
- 5 În tratamentul colicilor hepatice, renale, intestinale.
- 6 În intoxicația cu morfină și ca antidot specific în supradozarea colinomimeticeilor și preparatelor anticolinesterazice.

7. Profilaxia bradicardiei sinusale, bloc atrioventricular, asistolie pe fond de predominanță vagală.
8. Reducerea frecvenței micțiunilor în caz de cistite și de enurezis nocturn la copii de până la 5 ani.
9. La efectuarea investigațiilor radiologice ale organelor tractului gastrointestinal.
10. În tratamentul parkinsonismului și profilaxia răului de mare și de avion.
11. În tratamentul schizofreniei.
12. Uneori în transpirație patologică.

Manifestarea intoxicației cu alcalozii grupul atropinei și cu plantele ce le conțin: tahicardie, tahipnee, hiperpirexie, stimulare marcată a SNC (agitație, confuzie, reacții psihotice de tip paranoic, halucinații, delir convulsiv), tegumentele uscate și hiperemiate, xerostomie, retenția urinei, atonie intestinală. În intoxicația severă, stimularea centrală este urmată de deprimare cu comă, insuficiență respiratorie și circulatorie.

Medicamentele de elecție în intoxicația cu atropină sunt fizostigmina și neostigmina, care antagonizează atât efectele centrale, cât și cele periferice.

Atropina se folosește ca atare – sulfat de atropină, sau sub formă de preparate oficinale de beladonă: pulbere de beladonă, tinctură de beladonă, extract de beladonă.

Dozele terapeutice de atropină pot produce *efecte adverse*, ca: uscăciunea gurii (utilă în stomatologie), fotofobie și cefalee, tulburări de vedere, constipație, retenție de urină.

Contraindicații: glaucom, stenoza pilorică organică, spasme esofagiene, esofagită de reflux, ileus paralytic, adenom de prostată, tahiaritmii supraventriculare. (himidina, fenotiazinele, antidepressivele tricehice, antihistaminicele și amantadina, administrate asociat atropinei, cresc riscul reacțiilor adverse).

Scopolamina (Hyosciamina²) este un alcaloid extras din *Hyoscyamus niger*, înrudit cu atropina. Asemenea atropinei, exercită acțiune colinolitice centrală și periferică. Spre deosebire de atropină provoacă efect sedativ și hipnotic. Intră în componența comprimatelor „Aeron” eficiente în prevenirea răului de mișcare. Se indică pentru combaterea diverselor colici.

Platifilina este un alcaloid izolat din *Senecio platyphyllus*. După activitatea M-colinoblocantă cedează atropinei. Asupra SNC exercită efect sedativ, iar la nivelul organelor periferice – efect spasmolitic pronunțat. Provoacă midriază pe o durată mai scurtă (5-6 ore), decât atropina. Se utilizează, de regulă, în stările spastice ale musculaturii netede a organelor și vaselor.

Colinoliticele de sinteză includ structuri amineice terțiare (homatropina, eucatropina, tropicamida, oxifeniclimina ș.a.), derivați cuaternari de amoniu (metilscopolamina, butilscopolamina, oxifenoniul, propantelina, metantelina, ipratropium, oxitropium, tiotropium).

Antagoniști selectivi ai receptorilor muscarinici M (pirenzepina, telenzepina) au acțiune similară atropinei, dar cu durată mai mare.

Butilscopolamina, oxifenoniul, oxifeniclimina, propantelina, metantelina

sunt utilizate ca antispastice și antisecretoare în patologia digestivă (ulcer, boala de reflux esofagian, gastrite hiperacide, spasme digestive).

Bromura de guafrenon și *atropina* sunt folosite în tratamentul bronhospasmului.

Homatropina, eucatropina și tropicamida sunt utilizate sub formă de colir în oftalmologie, deoarece au efect midriatic cu durată scurtă (câteva ore), comparativ cu atropina (la care efectul midriatic persistă 2-3 zile).

Antagoniștii muscarinici selectivi (pirenzepina, telenzepina) au acțiune blocantă selectivă asupra receptorilor muscarinici M₁ la nivelul ganglionar și nu influențează celelalte subtipuri de receptori, motiv pentru care prezintă mult mai rar efecte adverse de tip atropina (uscăciunea gurii, constipație, tulburări de vedere etc.). Nu determină nici un fel de efecte asupra SNC, pentru că nu străbat bariera hematoencefalică. Sunt utilizați în patologia digestivă.

Sulfonamida Spasmolitina[®] manifestă activitate M-colinoblocantă (atropinică) periferică. Combinate cu acțiunea spasmolitică exercită efect anestezic local. Se utilizează în stările spastice ale organelor tractului gastrointestinal, angor pectoral, endarterită, neuralgi radiculare. Spasmolitina este contraindicată persoanelor profesiei cărora necesită reacție fizică și psihică rapidă.

Adren, injecțiune scundă - *Adren, mușchi* - preparat colinolitic periferic selectiv. Acțiunea periferică este mai potențată decât a atropinei. Din acceie considerente, metacina se administrează în caz de bronhospasm, pentru premedicație naștere prematură și alte indicații caracteristice atropinei. Nu influențează asupra SNC.

Industria farmaceutică produce un șir de preparate combinate: comprimate Biocardin[®] (componenta: extract de beladonă hidrocarbonat de sodiu); comprimate Henalin[®] (componenta: extract de beladonă fenosa ulei); comprimate Bepasa[®] (componenta: extract de beladonă fenibarbital, cichidat de papaverină); comprimate Belalgin[®] (componenta: extract de beladonă, metamizol sodic, benzocaină, hidrocarbonat de sodiu); comprimate Belasterin[®] (componenta: extract de beladonă, benzocaină); comprimate Belatamina[®], Belaspin[®] (componenta: suma alcalozilor de beladonă ergotamină, fenobarbital); supozitoare Beluol[®] (componenta: extract de beladonă, ibuprofen); supozitoare Anuzol[®] (componenta: extract de beladonă, kerolform, sulfat de zinc); drage Belind[®] (componenta: suma alcalozilor de beladonă, ergotamină, fenobarbital); drage Solutan[®] (componenta: radohelin - alcaloid de rădăcină de eleodună procină, scundă de sodiu și a); comprimate Palofin[®] (componenta: platifilina hidrocarbonat, papaverină, teobromină, fenobarbital), etc.

Utilizări ale muscarinocolinolitice în stomatologie

Scopul utilizării substanțelor muscarinocolinolitice în medicina dentară este scăderea fluxului salivar în cazul unor intervenții chirurgicale stomatologice. Se folosește și ca medicament preanestezic (pentru a scădea secreția glandelor bronșice și a mușchilor de laringo și bronhospasm în cursul inducției anestezice).

Atropina se administrează cu 1-2 ore înaintea intervenției stomatologice în doză de 0,3-0,5 mg (oral) sau 0,01 mg/kg corp injectabil i.v. În această situație pacientul trebuie prevenit asupra riscului de aparție a unora dintre efectele adverse

(uscăciunea gurii, tulburări de vedere, înroșirea pielii, senzație de căldură). Atropina mai este folosită pentru a reduce secreția salivară în intoxicația cu metale grele și în parkinsonism.

Scopolamina se recomandă în special în preanestezie, doza uzuală fiind de 0,3-0,6 mg injectabil i.v., cu 30-60 de minute înaintea intervenției, pentru reducerea hipersecreției bronșice și a laringospasmului. Suplimentar, previne și depimerarea vagală reflexă indusă de unele substanțe utilizate în anestezia generală.

Anticolinergicele de sinteză utile în stomatologie sunt *propantelina* și *glicopirrolul*. *Propantelina* se administrează oral, în doză de 7,5-15 mg, cu 30-45 de minute înainte de intervenția chirurgicală (produce mai puține efecte adverse de tip atropinic), *glicopirrolul* se administrează oral, în doză de 1-2 mg cu 30-45 de minute înainte de intervenției, pentru reducerea secreției salivare.

N-colinoblocanțele (Nicotinoliticele)

N-colinoblocanțele (Nicotinoliticele) prezintă substanțe medicamentoase, care antagonizează efectele acetilcolinei la nivelul structurilor morfofuncționale dotate cu receptori nicotinici. N-colinoreceptori se localizează în ganglionii vegetativi ai sistemului nervos, țesutul cromafin al suprarenalelor, glomerulul carotidian, SNC și joncțiunea neuromusculară. În funcție de afinitatea pentru aceste structuri, medicamentele din această clasă sunt grupate în:

- **blocanțe ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice).** Blochează receptori nicotinici postsinaptici ai ganglionilor vegetativi și antagonizează activitatea colinergică,
- **blocanțe neuromusculare (curarizante, miorelaxante).** Include o serie de compuși, care interacționează cu receptori nicotinici (N_A) postsinaptici de la nivelul joncțiunii neuro-musculare, interferând mediație colinergică și producând paralizia musculaturii striate.

Blocanțele ganglionare (ganglioblocante, ganglioplegice)

Clasificarea după structura chimică:

1. *Compuși bis cuaternari de amoniu:* hexametoniu (Benzohexoniuv), azametoniu (Pentamină[®]), trepirium (Higroniu[®]), trimetidinii (Camfoni[®]), dimetolină. Preparatele enumerate se absorb rău în tubul digestiv, sunt active la administrarea parenterală.
2. *Aminele terțiare:* pempidină (Purilen[®]), pahicarpină, tomechină. Se absorb rapid din tubul digestiv, sunt eficiente în administrarea parenterală.
3. *Derivații sulfonici:* trimetafan.

Clasificarea după durata de acțiune

1. *Preparatele cu durată lungă de acțiune (6-10 ore și mai mult):* pempidină (Purilen[®]).
2. *Preparatele cu durată medie de acțiune (4-6 ore):* hexametoniu (Benzohexoniuv[®]), azametoniu (Pentamină[®]).
3. *Preparatele cu durată scurtă de acțiune (10-15 min):* trepirium (Higroniu[®]).

Mecanismul de acțiune. După structura chimică ganglioblocantele amintesc acetilcolina. Ca rezultat al antagonismului competitiv cu acetilcolina pentru N-colinoreceptori ganglionilor neuronal, preparatele normalizate blochează acești receptori și întrerup medierea la nivelul ganglionilor vegetativi. Acțiunea blocantă a ganglii preganglionare se răspândește și la nivelul N-colinoreceptorilor glomerulilor carotidiene suprarenalelor SNC, însă într-o măsură mult mai mică, decât la nivelul ganglionilor.

Blocarea ganglionilor nervilor simpatici și vasoconstrictori duce la dilatarea vaselor arteriale și venoase și scăderea tensiunii arteriale. Ultima este favorizată și de faptul, că preparatele blochează și N-colinoreceptori medulosuprarenalelor, diminuând astfel secreția adrenalinei și reducând concentrația ei în sânge.

Substanțele ganglioblocante întrerup medierea excitației și prin ganglionii parasimpatici. Astfel se provoacă efecte farmacologice similare efectelor M-colinoblocanților. În caz de blocare a ganglionilor nervului vag, preparatele reduc secreția de suc gastric, atenuează motilitatea și tonusul organelor tractului gastrointestinal, exercită efect bronhodilatator și spasmolitic, normalizează trofica alterată a țesuturilor. Alte efecte: retenție de urină, cecoplegie, midriază, reducerea secreției sudorale.

Utilizări terapeutice:

1. Datorită acțiunii hipotensive, ganglioplegicele se utilizează:
 - a) în tratamentul hipertensiunii arteriale maligne, de regulă, în asociere cu alte preparate antihipertensive și pentru jugularea puseului hipertonic;
 - b) pentru corectarea hipotensiunii arteriale dinate și limitarea sângerărilor în intervenții chirurgicale (neurochirurgie, chirurgie cardiovasculară);
 - c) în tratamentul edemului pulmonar acut, deoarece preparatele reduc gradul de umplere cu sânge a vaselor din circuitul mic, presiunea din capilarele pulmonare și sarcina asupra ventriculului stâng.
2. Pentru micșorarea spasmului vaselor periferice în endarterită.
3. În tratamentul complex al ulcerului gastric și colitei spastice.
4. Aneurismul disecat de aortă.

Dezavantajul esențial al ganglioblocanților prezintă răspândirea acțiunii lor asupra transmisiei impulsurilor la nivelul tuturor ganglionilor vegetativi și, în acest context, tulburarea reglării nervoase obișnuite a organelor și țesuturilor.

Efecte adverse. Tahicardie, paralizii acomodative și midriază, xerostomie, atonie intestinală și constipație, atonie vezicii urinare cu retenții de urină, colaps ortostatic, vertij, somnolență.

Hexametonul (Benzohexonium) manifestă acțiune ganglioblocantă pronunțată, provoacă dilatarea exprimată a arterelor de calibru mic, capilarelor. La administrarea intravenoasă tensiunea arterială scade după 2-5 min de la administrare, iar efectul persistă mai mult de 3 ore. Până la 90% din preparat se elimină din organism cu urina deja în primele zile. Nu penetrează barierele hematoencefalică și placentară. Ca urmare a depozitării sângelui în vasele extremităților inferioare scade presiunea în circuitul mic. Micșorează debitul sistolic și cardiac datorită micșorării reîntoarcerii venoase a sângelui spre cord, reduce rezistența vasculară periferică. Scade rapid

masa sângelui circulant și în primele 2 ore de la administrarea preparatului induce hipotensiunea ortostatică.

Bromură de azametoniu (Pentamina[®]) se aseamănă după proprietățile farmacologice cu benzohexoniul, dar are potență mai mică și durată mai scurtă de acțiune decât acesta. Se indică în toate utilizările terapeutice ale ganglioblocanților, precum și în spasmul căilor biliare și colicile renale.

Iodură de trepiriu (Iligroniu[®]) exercită acțiune ganglioblocantă de scurtă durată, deoarece se distruge rapid. Se utilizează în anestezieologie pentru hipotensiune dirijată, iar în administrarea intravenoasă - în crizele hipertensive.

Pempidina (Pirilena[®]) este similară după activitate cu benzohexoniul, fiind în același timp mai puțin toxică și exercitând acțiune mai durabilă (6-10 ore) decât acesta. Penetreză bariera hematoencefalică. Este utilizată la tratarea bolnavilor senili cu ateroscleroză coronariană și cerebrală.

M-, N-colinoblocanțele

M-, N-colinoblocanțele includ următoarele grupe:

- M-, N-colinolitice cu acțiune periferică: adifenină clorhidrat,
- M-, N-colinolitice cu acțiune centrală: trihexifenidil, ridinol, dietazină, benactizină, prociclidină,
- M-, N-colinolitice cu acțiune mixtă: aprofen.

Multe preparate penetreză bariera hematoencefalică și manifestă acțiune centrală moderată. M-, N-colinoliticele posedă, de asemenea, acțiune spasmolitică miotropă și relaxează musculatura netedă a organelor și vaselor interne.

Importanță practică reprezintă următoarele efecte ale M- și N-colinoliticeilor:

- a) spasmolitic;
- b) capacitatea de a reduce funcția secretorie gastrică,
- c) vasodilatator.

Trihexifenidilul clorhidrat (Ciclodolul[®]) se utilizează în boala Parkinson și alte stări patologice, induse de afectarea sistemului extrapiramidal. Este eficient și în tratamentul fenomenelor de parkinsonism generate de preparatele antipsihotice. *Trihexifenidilul* exercită influență deprimantă și asupra M- și N-colinoreceptorilor periferici, reduce secreția glandelor salivare, fapt ce de asemenea prezintă importanță în boala Parkinson, însoțită de salivare pronunțată.

Benactizina (Amizilul[®]) manifestă acțiune sedativă și anxiolitică exprimată datorită inhibiției M-colinoreceptorilor formațiuni reticulare a encefalului. Amizilul intensifică acțiunea preparatelor stupefiant și analgezicelor opiacee, exercită activitate anticonvulsivă, inhibă reflexul tusei, manifestă și acțiune M-colinoblocantă periferică (diminuează spasmul musculaturii netede, dilată pupila, inhibă secreția glandelor). Totodată, amizilul are proprietăți anestezice, antihistaminice și antisclerotice. Se indică în neuroze și stări de tip neurotic, pentru premedicație. Efectele adverse rezultă din acțiunea lui de tip atropinic. Este contraindicat în glaucom.

Adifenina (Spasmolitina[®]) exercită acțiune periferică (de tip atropinic), sistematizează spasmul musculaturii organelor interne și vaselor. Blochează N-colinoreceptorii ganglionilor vegetativi și sistemului nervos central, fapt ce induce scăderea tensiunii

arteriale. Manifestă efect anestezic local asupra mucoasei tractului gastrointestinal. Se utilizează în stări algice, cauzate de spasmi musculaturii netede a organelor abdominale și vaselor sanguine, în afecțiuni ale fibrelor nervoase periferice și în dereglările vegetoneurotice concomitente cu alte preparate sedative.

Indicațiile pentru administrarea M- și N-colinoblocanților:

- 1) stări spastice ale musculaturii netede din organele cavitate, colice spastice, pilorospasm, colice biliare și renale;
- 2) boala ulceroasă gastroduodenală (se utilizează rar);
- 3) spasmul vaselor periferice (endarterita obliterantă etc.), spasmul vaselor coronariene și cerebrale. În acest caz mai eficace este aprofenul.

Substanța cu proprietăți M- și N-colinolitice bromură de fenpiveriniu - este parte componentă a preparatului combinat Baralgina[®] (și analogilor Spasmalgon[®], Maxigan[®], Trigan[®] ș.a.), deopotrivă cu spasmoliticul similar papaverinei, clorhidratul de pitofenoniu și analgezicul metamizolul. Aceste preparate se utilizează pe larg pentru înălbăturarea durerii și spasmului în colice și nefrolitiază, colică intestinală, spasmul vaselor coronariene și cerebrale.

Utilizarea M- și N-colinoliticele deseori este însoțită de multiple efecte adverse (vertij, cefalee, xerostomie, hipotensiune, tulburări ale vederii etc.). Sunt contraindicate în glaucom.

Tabelul 22

Preparatele medicamentoase cu influență asupra sistemului colinergic

<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
M-colinomimetice		
Clorhidrat de pilocarpină Pilocarpini hydrochloridum	Flacoane, sol. 1%, 2%- 5, 10 ml Unguente, 1%, 2%	Câte 1-2 picături în sacul conjunctival de 2-4 ori pe zi.
Salagen [®] (conține 0,005 clorhidrat de pilocarpină)	Oficinale	Câte un comprimat în xerostomie
N-colinomimetice		
Citron Cyttonum	Fiole, 1 ml	Intravenos, câte 0,5 ml.
Clorhidrat de obelină Lobelin hydrochloridum	Fiole, sol. 1%-1ml	Intravenos, intramuscular, câte 0,003- 0,005 g (0,3-0,5 ml).
Preparate anticolinesterazice		
Neostigmină Neostigminum	Comprimat, 0,015 g Fiole, sol. 0,05%-1ml Soluție 0,5%-color	Câte un comprimat de 2-3 ori pe zi cu 30 min înainte de mese Subcutanat câte 1 ml 1-2 ori pe zi Câte 1-2 picături de 2-4 ori în zi în cavitatea conjunctivală.
Bromhidrat de galantamină Galanthamin hydrobromidum	Comprimat 0,005g și 0,02g Fiole, sol. 0,1%, 0,25%, 0,5% și 1% câte 1ml	Câte 1-3 comprimat de 1-3 ori în zi după mese Subcutanat câte 1 ml 1-2 ori în zi.

Bromură de piridostigmină Pyridostigmini bromidum	Comprimate (draje) câte 0,06 g Fiole, sol 0, 5% câte 1 ml	Câte un comprimat (drajeu) de 1-3 ori pe zi Subcutan (intramuscular), câte 0,4-1 ml
Salicilat de fizostigmină Physostigmini salicylas	Pulbere	În cavitatea conjunctivală soluție 0,25- 1% (1-2 picături 1-6 ori pe zi).
Armină Arminum	Flacoane, colir 0,005%, 0,01% câte 10 ml	În cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de 2-3 ori pe zi.
Reactivatori ai colinesterazei		
Diproximă Diproximum	Fiole, soluție 15% câte 1 ml	Subcutanat și intravenos (în necesitate) 1-3 ml (până la 7-10 ml).
Alloxim Alloximum	Fiole, câte 0,075 substanță uscată	Înainte de utilizare de dizolvat în 1 ml apă injectabilă. Câte 1 ml intramuscular (peste 2-3 ore repetat câte 1 ml).
M-colinoblocante		
Sulfat de atropină Atropini sulfas	Pulbere Unguent oftalmic 1% Flacoane, soluție 0,1% câte 5 ml Picături oftalmice 1% Fiole soluție 0,1% câte 1 ml Picături oftalmice 1% Pelicule oftalmice	În cavitatea conjunctivală soluție 0,5- 1%, câte 1-2 picături Unguent oftalmic 1% (retropalpebral pe noapte). Intern soluție 0,1% câte 6-15 picături de 2-3 ori pe zi (cu 30-40 min înainte de mese sau peste 1 oră după mese). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival. Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 0,25-1 ml. Retropalpebral o dată pe zi.
Hydrotartrat de platifilină Platyphillini hydrotartras	Comprimate, câte 0,005 g Fiole soluție 0,2% câte 1 ml	Câte ¼-1 comprimat de 2-3 ori pe zi Subcutanat câte 1-2 ml.
Hioscină (Bromhidrat de scopolamină) Hyoscini hydrobromidum (Scopolamini hydrobromidum) Scopoderm TTS	Pulbere Fiole soluție 0,05% câte 1 ml Sistem terapeutic transdermal ce conține 0,0015 scopolamină	În sacul conjunctival soluție 0,25% 1-2 picături Subcutanat câte 0,5-1 ml 1-2 ori pe zi. A se aplica după ureche pe pielea fără păr pe 3 zile, cu 5-6 ore înaintea călătoriei.
Tropicamid Tropicamidum	Flacoane, soluție 0,5% și 1% câte 10 și 15 ml	În sacul conjunctival câte 1-3 picături până la 6 ori pe zi
Bromură de ipratropiu Ipratropium bromidum (Atrovent®)	Comprimate, câte 0,01 g Aerosol dozat (300 doze, 1 doză - 0,00002 preparat)	Câte ¼-1 comprimat de 1-3 ori pe zi (înainte de mese). Inhalator (2-4 inspirații) de 3-4 ori pe zi

Pirenzepină Pirenzepinum	Comprimate, 0,025 și 0,05 g Fiole, soluție 0,5% câte 2 ml	Câte 1 comprimat dimineața și seara (cu 30 m. n. înainte de mese). Intramuscular (intravenos prin picături) câte 2 ml de 2 ori pe zi
Metociniu Metocinium iodidum	Comprimate câte 0,002 Fiole, soluție 0,5% câte 2 ml	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi. Subcutanat, intramuscular, intravenos 0,5-2 ml.
N-colinoblocante		
Hexametoniu Hexamethonium	Comprimate, 0,1 și 0,25 g Fiole, soluție 2,5% câte 1 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-6 ori pe zi Subcutanat (intramuscular) 0,5-1 ml de 1-2 ori pe zi
Iodură de trepiriu (Hygroniu) Treprium iodidum (Hygronium)	Fiole, (flacoane) 0,1 g pulbere	Conținut. fiolei (flaconului) înainte de utilizare se dizolvă în 100 ml soluție 0,9% de clorură sodică. Intravenos prin perfuzie (30-40 picături în 1 m.n.).
Bromură de azametoniu (Pentam nă) Azamethonium bromidum (Pentaminum)	Fiole, soluție 5% câte 1 și 2 ml	Intramuscular, câte 0,5-3 ml de 2-3 ori pe zi. Intravenos, câte 0,2-0,5 ml și mai mult (lent cu 20 ml soluție izotonică de clorură sodică).
Tosilat de pempidină (Pirilenă [®]) Pempidinium tosylatum (Pirilenum)	Comprimate, câte 0,005 g	Câte ½-1 comprimat de 2-5 ori pe zi.
Melictină Melictinum	Comprimate, câte 0,02 g.	Intern, câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi.
M-, N-colinoblocante		
Trihexifenidil Trihexyphenidylum	Comprimate, câte 0,002 și 0,005 g	Câte ½-1 comprimat de 3 ori pe zi (după mese).
Adifenină Adipheninum	Pulbere Drajeuri, câte 0,075 g	Câte 0,05-0,1 g de 2-3-4 ori pe zi (după mese). Câte 1-2 drajeuri de 2-4 ori pe zi (după mese).
Benactizină Benactyzinum	Comprimate, câte 0,001 și 0,002 g	Câte ½-1 comprimat de 3-4 ori pe zi.

Capitolul VI. FARMACOLOGIA SISTEMULUI ADRENERGIC

Sistemul simpato-adrenergic prezintă o componentă centrală, localizată în măduva spinării, trunchiul cerebral și hipotalamus, iar nervii simpatici au organele în lanțul preganglionar simpatic toraco-lombar (T1 – L2), de unde se distribuie organelor care primesc inervație simpatică. Se adaugă neuronii simpatici din medula suprarenală, care sunt modificați în sens endocrin, secretând noradrenalină și adrenalină.

Sistemul simpato-adrenergic posedă funcție de control metabolic (glicogenoliză hepatică și musculară, eliberare de acizi grași liberi din țesutul adipos etc.) și funcție endocrină (controlul secreției de hormoni pancreatici, hormoni hipofizari, renină etc.), având astfel funcții complexe integrative.

Sistemul nervos simpatic (adrenergic) este o parte componentă esențială a sistemului nervos vegetativ, care de rând cu sistemul colinergic controlează și reglează funcțiile viscerele. Fibrele postganglionare simpatică sunt adrenergice. Terminațiunile lor elimină în cantitate de mediator noradrenalină și adrenalină (catecolamine). Mediatorii excită receptori celulelor organelor și țesuturilor. La nivelul terminațiunilor fibrelor adrenergice. Receptorii menționați se numesc *adrenoreceptori*.

Sinteza mediatorilor. Precursorul catecolaminelor este tirozina, care sub acțiunea tirozin hidroxilazei se transformă în L-DOPA, aceasta este transformată în dopamină, sub acțiunea DOPA decarboxilazei. Sub acțiunea dopamin hidroxilazei, dopamina este convertită în noradrenalină, iar aceasta este transformată în adrenalină, sub acțiunea fenilecatecolamin N metil transferazei (vezi schema).

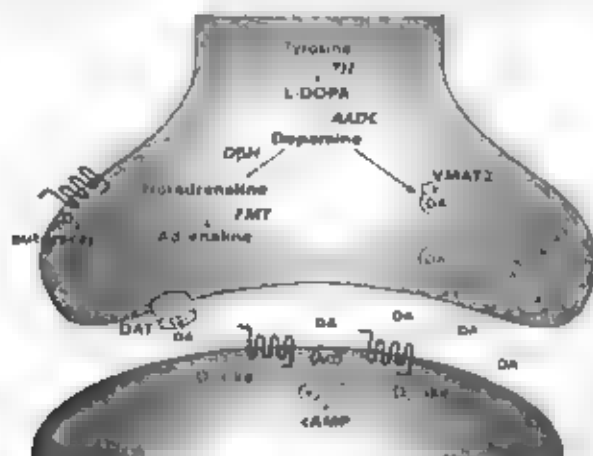


Fig. 10. Structura sinapsei adrenergice și sinteza mediatorilor

Nota. TIH - tirozin hidroxilaza, AADC - aromatic amino acid decarboxilaza, DBH - dopamin beta-hidroxilaza, PMT - fenilecatecolamin N metil transferaza, VMAT2 - vesicular monoamine transporter 2, DA - dopamina.

Noradrenalina reprezintă mediatorul principal al sistemului vegetativ simpatic: adrenalina se găsește și la nivelul terminațiilor simpatică (15%), dar este principala mediator secretat în sânge de către medulosuprarenale (85%). Medulosuprarenala secretă un amestec de hormoni: 80% adrenalină și 20% noradrenalină. Sinteza se poate opri la dopamină, noradrenalină sau adrenalină, după cum structurile sunt dopaminergice, noradrenergice sau adrenergice.

Noradrenalina existentă în terminațiile nervoase este în principal sintetizată în aceste terminații. O mică parte provine din fanta sinaptică, printr-un proces de *recaptare*. Noradrenalina se găsește în terminațiunile nervoase sub două forme: depozitată sub formă *inactivă*, legată de ATP și cromogranină, în granule cu diametru de 45 Å, conținând circa 15000 molecule de noradrenalină și în citoplasmă, sub o formă *protejată de inactivare enzimatică*.

Eliberarea mediatorului din vezicule în spațiul sinaptic se realizează printr-un proces de exocitoză, provocată de influxul de ioni de calciu secundar depolarizării membranei presinaptice de către potențialul de acțiune (influxul nervos).

Neurotransmițătorul ajungând în spațiul sinaptic poate urma una din următoarele căi:

- fixare pe receptori postsinaptici,
- fixare pe receptori presinaptici,
- difuziune în spațiul extrasinaptic (extracelular),
- recaptare prin transport activ în butonul presinaptic, în citoplasma căruia va fi parțial degradat sub acțiunea *monoaminooxidazei* (MAO) intracelulare,
- degradare în fantă sub influența MAO *extracelulare* și COMT (catecol-O-metil-transferază). Produsul final de catabolism este *acidul vanililmandelic*.

Receptorii pentru catecolamine, denumiți generic *receptori adrenergici*, sunt structuri macromoleculare specifice situate în principal la nivelul membranei postsinaptice. S-au descris două tipuri de receptori adrenergici: alfa și beta, cu subtipurile alfa₁, alfa₂, beta₁, beta₂ și beta₃, la care se adaugă receptori dopaminergici D₁ și D₂. Studii ulterioare, folosind tehnici biologice moleculare și farmacologice, au permis subdivizarea suplimentară a familiei α -adrenoreceptorilor. În cadrul fiecărui grup au fost clonate și caracterizate farmacologic 3 subtipuri.

Subtipurile α -adrenoreceptorilor au fost clasificate ca α_1A , α_1B și α_1D -adrenoreceptori și α_2 -adrenoreceptori au fost clasificați ca α_2A , α_2B , α_2C și α_2D (o variație a subtipului α_2A uman).

De asemenea, β -adrenoreceptorii au fost clasificați pe baza studiilor funcționale a legării de receptor și a tehnicilor genetice, ca β_1 și β_2 -adrenoreceptori, β_3 -adrenoreceptor atipic și β_4 -adrenoreceptor (adițional al subtipului β).

La nivelul postsinaptic, realizând efecte farmacodinamice, se găsesc receptori alfa₁, alfa₂, beta₁, beta₂ și beta₃, și D₁ și D₂, iar la nivelul presinaptic se găsesc autoreceptori, implicați printr-un mecanism de autocontrol (feedback) în eliberarea de noradrenalină din terminația respectivă. Astfel, acțiunea noradrenalinei asupra receptorilor alfa₁ presinaptici determină scăderea eliberărilor ulterioare de mediator din terminația simpatică, în timp ce stimularea receptorilor beta₂ crește această eliberare.

Tabelul 23

**Localizarea și efectele la excitarea alfa-adrenoreceptorilor și/sau
administrarea alfa-adrenomimeticelelor**

<i>Localizarea</i>	<i>Efectele la excitarea și/sau administrarea α-adrenomimeticelelor</i>
α₁-postsinaptici	
<ul style="list-style-type: none"> - Vasele (piele, și mucoaselor, mezentericale, renale și mai puțin coronariene și cerebrale de diametru mare); - musculatura netedă a aparatului genitourinar și miometru; - sfincterele tubului digestiv; - capsula splenică; - mușchiul radial al irisului; - mușchii promotori; - SNC; - miocard; - ficat (puțin); - mușchi bronhiali; 	<ul style="list-style-type: none"> - Constricția vaselor cu creșterea rezistenței periferice și centralizarea hemodinamică, reducerea microcirculației; - stimulare (constricția, contracta miometruului gravid); - spasm; - spasm; - midriază, creșterea presiunii intraoculare; - spasm (pielea gâtului); - stimulare, vig. lentă, răspuns la factori stresanți și anorexie; - efect inotrop pozitiv; - stimularea glicogen-fosforilazei cu hiperglicemie (glicogenoliză); - contracție
α₂-pre- și postsinaptici	
<ul style="list-style-type: none"> - SNC (presinaptici); - vase; - musculatura netedă a tubului digestiv; - țesutul adipos; - pancreas; - adenohipofiză; - trombocite; - membrana presinaptică. 	<ul style="list-style-type: none"> - Depresie, bradicardie, hipotensiune; - constricție; - relaxare; - lipoliză (inhibiție); - hiposecreție de insulină; - secreția hormonului de creștere - agregare; - m. scăderea eliberării mediatorului

Tabelul 24

**Localizarea și efectele la excitarea β-adrenoreceptorilor
și/sau administrarea β-adrenomimeticelelor**

<i>Localizarea</i>	<i>Efectele la excitarea β-adrenoreceptorilor și/sau administrarea β-adrenomimeticelelor</i>
β₁-postsinaptici	
<ul style="list-style-type: none"> - Miocard 	<ul style="list-style-type: none"> - Efect inotrop pozitiv (crește contractilitatea); - efect cronotrop pozitiv (crește frecvența); - efect dromotrop pozitiv (crește conductibilitatea); - efect batmotrop pozitiv (crește automatismul); - creșterea intensității proceselor metabolice și a necesității în oxigen.

<ul style="list-style-type: none"> - SNC, - neurohipofiză; - aparatul juxtaglomerular renal, - țesutul adipos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecte antidepressive, - secreție de ADH; - secreție de renină; - - lipoliză prin activarea trigliceridlipazei.
β_2 pre- și postsinaptici	
<ul style="list-style-type: none"> - Vase (coronariene, cerebrale de diametru mic și mușchilor scheletici), - bronhi, - miometru, - musculatura netedă a tubului digestiv și aparatului genito-urinar, - mușchiul ciliar, - ficat, - epitelii bronhiilor, - mușchi scheletici, - pancreas, - trombocite, - măduvă, - membrana lizozomilor, - membrana presinaptică. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatație, - dilatare (relaxare), - relaxare; - relaxare, - spasmul acomodăției (acomodare la vederea pentru departe); - activarea glicogenolizei, - creșterea secreției de mucus și surfactant, - tremor, activarea glicogenolizei, - creșterea secreției insulinei, - micșorarea agregării; - stimularea eritropoezei, - stabilizarea membranei, - creșterea eliberării mediatorilor.
β_2-postsinaptici	
<ul style="list-style-type: none"> - Țesutul adipos; - miocard, vase, musculatura netedă a tubului digestiv, vezicii biliare, prostată, musculatura striată. 	<ul style="list-style-type: none"> - Stimularea lipolizei prin activarea trigliceridlipazei, - rolul fiziologic încă nu este stabilit.

Tabelul 25

Localizarea și efectele la excitarea dopaminoreceptorilor

<i>Tipul</i>	<i>Localizare</i>
<ul style="list-style-type: none"> - $D_1(A) = D_1$, - $D_1(B) = D_3$; - $D_2(A) = D_2$, - $D_2(B) = D_3$; - $D_2(C) = D_4$. 	<ul style="list-style-type: none"> - Postsinaptic, - postsinaptic; - pre- și postsinaptic; - pre- și postsinaptic, - pre- și postsinaptic.
<i>Efectele</i>	
<i>Centrale</i>	<i>Periferice</i>
<p>D_1 și D_2 – ganglionii bazali și sistemul limbic,</p> <p>D_3 – sistemul limbic</p>	<p>D_1 – vasele renale, mezenteriale, coronariene, cerebrale, miocard,</p> <p>D_2 – musculatura netedă a tubului digestiv membrana presinaptică.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Crește activitatea motorie; - stare timică, plăcere; - hipotermie, - crește secreția prolactinei, - greață, vomă, - micșorarea eliberării acetilcolinei. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatare, - efect inotrop pozitiv; - relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv, - vomă, - micșorarea eliberării mediatorilor
---	---

Tabelul 26

Mecanismele de activare a adrenoreceptorilor

Tipul	Localizarea	Sistemul efector	Mesager (mediator) secund
α_1	Postsinaptică	Stimularea fosfolipazei C prin proteine Gq	Implică inozitoltrifosfatul (fosfatidilinozitol) Creșterea consecutivă a concentrației de Ca^{2+} intracelular. Acesta activează proteinchinaze calciu-dependente, favorizând fosforilarea responsabilă de efecte, de exemplu, contracția musculaturii netede vasculare
α_2	Postsinaptică	Înhibă adenilataciclaza prin proteina Gi	Scăderea AMPc
	Presinaptică	Deschid canalele de K^+ Închid canalele de Ca^{2+}	Crește concentrația K^+ Scade concentrația Ca^{2+}
β_{1-2}	Postsinaptică	Stimularea adenilataciclazei prin proteina Gs	Crește concentrația AMPc
β_2	Presinaptică	Stimularea adenilataciclazei	Crește concentrația AMPc
D_1	Postsinaptică	Stimularea adenilataciclazei prin proteina Gs	Crește concentrația AMPc
		Stimularea fosfolipazei C	Crește concentrația inozitol trifosfat / diacilglicerol
D_2	Postsinaptică	Înhibă adenilataciclaza prin proteina Gi	Scade concentrația AMPc
	Presinaptică	Închid canalele de Ca^{2+} (G) Închid canalele K^+ (G)	Scade concentrația Ca^{2+} Scade concentrația K^+
D_3	Post- și presinaptică		
D_4	Post- și presinaptică	Înhibă adenilataciclaza prin proteina Gi	Micșorează concentrația AMPc
D_5	Postsinaptică	Stimularea adenilataciclazei prin proteina Gs	Crește concentrația AMPc

Metabolizarea catecolaminelor se realizează prin

- recaptare, prin mecanisme active, în citoplasma butonului presinaptic,
- difuziune în spațiul extracelular (importanță limitată),
- bioinactivare, prioritară în citoplasma butonului axonal și în mai mică măsură în celulele gliale.

sură în fantă. Biomactivarea se face prin intervenția cuplată a două sisteme enzimatice,

- COMT și MAO, metabolitul fiind acidul vanililmandelic

Diferite etape ale metabolismului catecolaminelor pot fi influențate de medicamente sau substanțe toxice.

Biosinteza catecolaminelor poate fi blocată sau stimulată. Astfel, alfa-metilparatirozina (folosită exclusiv în farmacologia experimentală) blochează tirozin-hidroxilaza, iar metildopa inhibă DOPA decarboxilaza, ambele determinând blocarea sintezei de mediator. Disulfiramul (medicament folosit în tratamentul alcoolismului) inhibă dopamin-beta oxidaza cu creșterea consecutivă a concentrației presinaptice de dopamină. Diferenți aminoacizi folosiți de enzimele presinaptice ca substraturi ne-specifice pot conduce la sinteza de „falsi neurotransmițători”

Depozitarea catecolaminelor poate fi influențată de *reserpind*, care împiedică recaptarea neurotransmițătorului (dopamină, serotonină, histamină) în granulele de stocaj, consecutiv blocării mecanismului transportor activ din membrana acestora. Consecința va fi epuizarea depozitelor de noradrenalină în unele sinapse adrenergice centrale și periferice cu efecte hipotensive. *Clonidina* blochează transportul activ al noradrenalinei din fantă în butonul presinaptic în procesul de recaptare, creșcând disponibilul de mediator în fantă, cu consecințe de tip simpatomimetice. *Antidepresivele tricyclice* (imipramina etc.) împiedică recaptarea noradrenalinei și serotoninii în neuroni noradrenergici și serotoninergici cerebrali, mărind disponibilul de mediator în fantă cu consecințe antidepresive.

Eliberarea catecolaminelor poate fi crescută sau blocată. Substanțele *simpatomimetice indirecte sau neurosimpatomimetice* (efedrina, tiramina, amfetamina) ajung în butonul presinaptic, înclănd mecanismele transportoare membranare și determinând eliberarea mediatorului în fantă. *Trametudina* și *brevitolul* produc, în schimb, stabilizarea membranelor presinaptice cu blocarea mediatorului în buton „*block presinaptic*” cu scăderea tensiunii arteriale.

Degradarea catecolaminelor poate fi modificată prin influențarea sistemelor enzimatice implicate în biinactivarea lor. COMT poate fi inhibată de către *antihistaminice* iar MAO de către inhibitori ai MAO (IMAO): trancipramina și fenelzina. Consecința ar fi creșterea cantității de catecolamine și serotonină disponibile pentru transmiterea sinaptică în creier.

La nivelul *receptorilor adrenergici*, diferite medicamente pot acționa ca agoniste sau antagoniste.

6.1. Simpatomimeticele (Adrenomimeticele)

În funcție de modul de acțiune asupra receptorilor, deosebim trei categorii de adrenomimetice

- *directe* interacționează direct cu receptori alfa și/sau beta adrenergici, după denervare conducând la efecte exagerate: adrenalină (epinefrină), fenilefrină, dopamină, dobutamină, izoprenalină, orciprenalină, salbutamol, terbutalină, fenoterol, metoxamină, metaproterenol etc.,

- **indirecte** (neurosîmpatomimetice), acționează prin descărcare endogenă de catecolamine, iar după denervare nu mai realizează efecte
 - 1) ce contribuie preponderent la eliberarea mediatorilor: amfetamină, metamfetamină, tiramină, nafazolină etc
 - 2) ce inhibă recaptarea mediatorilor
- cocaina;
- antidepressive tricyclice: nortriptilina, desipramina etc.
- **mixte**, interacționează atât direct cu receptori adrenergici, cât și indirect, prin eliberare de catecolamine endogene, după denervare conducând la efecte mai reduse: efedrina.

Clasificarea adrenomimeticele după selectivitatea interacțiunii cu adreno-receptori

- **alfa-adrenomimetice**:
 - alfa₁-adrenomimetice: fenilefrină, etilefrină, metoxamină, midodrină,
 - alfa₂-adrenomimetice:
- **periferice**: nafazolină, xilometazolină, indanazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină etc.;
- **centrale**: clonidină, metildopă, guanfacină, guanabenz.
- **beta-adrenomimetice**
 - beta₁-adrenomimetice: dobutamină;
 - beta₁, beta₂-adrenomimetice: izoprenalină, orciprenalină,
 - beta₂-adrenomimetice: salbutamol, terbutalină, hexoprenalină, fenoterol, salmeterol, formoterol, clenbuterol, ritodrină
- **alfa, beta-adrenomimetice**: epinefrină, norepinefrină, efedrină, dopamină
- **dopaminomimetice**: dopamină, ibopamină, apomorfina, bromocriptină.

Tabelul 27

Substanțele, ce influențează diferite tipuri de α-adrenoreceptori

<i>Tip de receptor</i>	<i>Agoniști</i>	<i>Antagoniști</i>
α	Fenilefrina	Prazosina
α ₂	Clonidina	Yohimbina
α ₁ + α ₂	Adrenalina Noradrenalina	Fentolamina

Tabelul 28

Substanțele, ce influențează diferite tipuri de β-adrenoreceptori

<i>Tip de receptor</i>	<i>Agoniști</i>	<i>Antagoniști</i>
β	Dobutamina	Metoprolol Atenolol
β ₂	Salbutamol Fenoterol Terbutalină	Butoxamina
β ₁ + β ₂	Izoprenalină Orciprenalină	Propranolol

Substanțele, ce influențează diferite tipuri de D-dopaminoreceptori

Tip de receptor	Agoniști	Antagoniști
D	Isodopamin	
D ₂	Bromocriptină	-
D ₁ +D ₂	Dopamină	-
	Apomorfina	

Alfa-adrenomimeticele

Preparatele acestui grup activează alfa-adrenoreceptorii vasoconstrictori. Totodată, aceste preparate, în primul rând, provoacă constricția vaselor pielii și mucoaselor, în care densitatea alfa-adrenoreceptorilor este cea mai mare, apoi a vaselor renale (organelor cavității abdominale și mușchilor scheletici) și cel mai puțin - a vaselor cerebrale și cardiace, în care predomină beta-adrenoreceptorii (vasodilatatori). În limita unei regiuni a patului vascular reactivitatea elementelor musculaturii notede nu este echivalentă și scade în următoarea consecutivitate: precapilare → metarteriole → arteriole → artere → venule → vene. La administrarea adrenomimeticele în doze maxime se observă vasoconstricție generalizată (creșterea rezistenței vasculare periferice), care provoacă un șir de consecințe pentru organism atât cu semnificație pozitivă, cât și negativă.

Agoniștii alfa-adrenergici: fenilefrina (direct), metoxamina (direct), metaraminolul (indirect) la administrarea injectabilă i.v., se utilizează în tratamentul hipotensiunii arteriale sau al tahicardiei paroxistice atriale asociată cu hipotensiune (produc scăderea reflexă a frecvenței cardiace).

Fenilefrina clorhidrat (Mezaton[®]) este stimulatorul α -adrenoreceptorilor cu o durată de acțiune de 1-5-2 ore. La aplicarea soluției de fenilefrină pe mucoasa inflamată a nasului, se atenuează exudația, ca urmare a constricției vaselor. În caz de acțiune resorbtivă, preparatul constrictează vasele sanguine și mărește tensiunea arterială. Fenilefrina, spre deosebire de noradrenalină și adrenalină, induce o creștere mai puțin pronunțată a tensiunii arteriale, însă mai de durată, deoarece nu este inactivat de COMT.

La administrarea locală, agoniștii alfa-adrenergici (nafazolina, oximetazolina, xilometazolina etc.) au acțiune decongestionantă asupra mucoaselor inflamate, generând constricție prelungită a vaselor periferice. Se folosesc în tratamentul rinitelor, cu excepția celor cronice: sinuzitelor, conjunctivitelor alergice.

Clonidina (Clonelina[®]) este un agonist alfa-adrenergic cu acțiune îndoașebă centrală la nivelul nucleului vasomotor bulbar. Consecutiv se produce diminuarea tonusului simpatic periferic și favorizarea reflexelor vagale cardioinhibitoare (vezi capitolul „Antihipertensivele”).

Beta-adrenomimeticele

Agoniștii beta-adrenomimetici selectivi (orciprenalina, metaproterenolul, fenotensinul, salbutamolul, terbutalina etc.) au structuri, care acționează selectiv asupra receptorilor beta-adrenergici de la nivelul bronșic și au efecte beta-cardiostimu-

latoare neglijabile, mai ales în cazul administrării pe cale inhalatorie. Nu provoacă tahicardie și aritmii (efecte beta₁) și nici crampe musculare (efecte beta₂). Toate s.b.-stanșiere din acest grup sunt folosite în criza de astm bronșic. Salmeterolul are efect prelungit, datorită liposolubilității sale foarte crescute, este folosit pentru prevenirea crizelor de astm. Salbutamolul și alte beta₂-adrenomimetice produc și relaxare uterină și se folosește în scopul prevenirii nașterii premature și avortului.

Dobutamina este o catecolamină sintetică cu acțiune relativ selectivă asupra receptorilor beta-adrenergici, care realizează următoarele efecte cardiovasculare:

- creșterea forței de contracție a miocardului (*efect inotrop pozitiv*),
- creșterea vitezei de conducere atrioventriculară și intraventriculară (*efect dromotrop pozitiv*),
- nu influențează semnificativ rezistența vasculară periferică și frecvența cardiacă,
- creșterea tensiunii arteriale și a debitului cardiac (prin efectul asupra contractilității miocardice).

Dobutamina se indică în insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic acut cu instabilitate hemodinamică și intervențiile de chirurgie cardiovasculară, sub formă de perfuzie i.v., cu ritm de 2,5-10-20 mcg/kg corp/minut.

Isoprenalina (Isoproterenol[®]) este un adrenomimetic direct cu efecte, preponderent beta-adrenergice.

- stimularea funcțiilor cardiace (*efecte cronotrop, batmotrop, dromotrop și inotrop pozitive*), prin acțiune de tip β₁, înregistrându-se tahicardie sinusală sau tulburări rapide de ritm, prin stimularea β₂-receptorilor produce bronhodilatație;
- efect relaxant asupra musculaturii gastrointestinale;
- vasodilatație în mușchii striati, circulația mezenterică și renală (efect β₂).

Indicații:

- bradicardie, bloc atrioventricular, aritmii atrioventriculare cu torsada vârfurilor, sincopă Adams-Stokes, în administrare intravenoasă,
- criză de astm bronșic în administrare sublinguală sau inhalatorie.

Preparatele alfa- și beta-adrenomimetice

Simpatomimeticele directe neselective sunt reprezentate prin adrenalină, epinefrină, noradrenalină (norepinefrină) și dopamină.

Epinefrina (Adrenalina) – este un adrenomimetic direct, care determină efecte alfa- și beta-adrenergice.

În doze mici, la nivelul vascular predomină efectele de tip beta (vasodilatație musculară și hepatică), în timp ce în doze mari predomină vasoconstricția, prin acțiune alfa.

La nivelul cordului, prin stimularea receptorilor beta-1 se înregistrează creșterea frecvenței cardiace (*efect cronotrop pozitiv*), creșterea contractilității miocardice (*efect inotrop pozitiv*), creșterea excitabilității (*efect batmotrop pozitiv*) și creșterea vitezei de conducere atrioventriculară (*efect dromotrop pozitiv*). Aceste efecte stimulative cardiace au ca rezultat creșterea debitului cardiac, metabolismului și a

consumului de oxigen miocardic cu circa 20-30%; vasoconstricție în tentoriul cunoscut, al mucoaselor și splanhnic, vasodilatație la nivelul creierului, coronar și al musculaturii striate – fapt ce, global, determină scădere ușoară a tensiunii arteriale minime (datorită vasodilatației) cu creșterea moderată a valorilor tensionale maxime, datorită creșterii debitului cardiac și vasoconstricției. Doze mari pot produce creșteri brutale și marcate ale valorilor tensionale urmate uneori de reflexe compensatorii cardioinhibitoare și aritmii grave. Ca urmare a efectului vascular și a creșterii debitului cardiac, se constată creșterea tensiunii arteriale sistolice și scăderea tensiunii arteriale diastolice.

La nivel bronșic, prin stimularea receptorilor β_2 , apare bronhodilatație și scăderea secreției glandelor bronșice.

Din punct de vedere metabolic, se consemnează:

- amplificarea glicogenolizei hepatice și musculare și hiperglicemie (efect β_2);
- atât scăderea (efect α_2), cât și creșterea eliberării de insulină (efect β_2);
- amplificarea lipolizei (efect β_2);
- creșterea influxului de ioni de potasiu către compartimentul intracelular (efect β_2);
- atât creșterea (efect β_2), cât și scăderea secreției de renină (efect α_2);
- hiperlactacidemie, prin intensificarea metabolismului bazal.

La nivel digestiv, stimularea receptorilor α determină relaxarea musculaturii netede digestive, în timp ce stimularea receptorilor β determină reducerea activității motorii a tubului digestiv, contractia sfincterului piloric și ileocecal.

La nivel genito-urinar se înregistrează relaxarea detruzorului și sfincterului vezical (efect α) și relaxarea peretelui vezical (efect β).

La nivelul muscular – stimulează musculatură striată și înlătură senzația de oboseală.

La nivelul sistemului nervos central, *adrenalina* realizează efecte indirecte (nu penetrează bariera hemato-encefalică): nervozitate, anxietate, insomnie, tremor, cefalee.

La nivelul ochiului – în aplicare locală, în sacul conjunctival, produce midriază și scăderea presiunii intraoculare.

Din punct de vedere farmacocinetic, *adrenalina*, ca și toate catecolaminele, este o moleculă instabilă, fiind rapid și ușor degradată enzimatic (COMT și MAO). Administrată oral este distrusă digestiv și hepatic.

Spectrul farmacodinamic larg și efectele adverse severe fac ca *adrenalina* să fie o substanță greu de corectat, cu potențial toxic ridicat, cu reacții adverse multiple și implicit, cu indicații relativ limitate.

Studiile clinice au evidențiat absorbția rapidă a epinefrinei după administrarea soluțiilor anestezice locale la nivelul cavității bucale. Repetarea injectării, ca și streșul produs de intervenția stomatologică, pot crește concentrația plasmatică a *adrenalinei* cu consecințe adverse cardiovasculare. În cazul bolnavilor cardiovasculari, este necesară colaborarea cardiologului cu stomatologul pentru evaluarea oportunității folosirii soluțiilor de anestezice locale, care conțin vasoconstrictoare. În aplicații locale, pe mucoase, are acțiune hemostatică și decongestivă (datorită vasoconstricției).

În stomatologie se folosește soluție topică 1% pentru hemostaza gingivilor sângerânde sau a țesutului pulpar.

Reacțiile adverse produse de dozele terapeutice de adrenalină sunt: palpații, anxietate, slăbiciune, tremor, leșin. Dozele mari și administrarea i.v. pot produce hipertensiune arterială, tulburări de ritm grave, accidente vasculare, insuficiență cardiacă acută, cu dezvoltarea edemului pulmonar. La bolnavii cu ateroscleroză, creșterea acută a tensiunii arteriale poate contribui la dezvoltarea ictusului cerebral. Toxicitatea adrenalinei este crescută la hipertiroiziem și în cursul anesteziei generale.

Indicații

- stop cardiorespirator, disociație electromecanică, sincopă Adams-Stokes în administrare injectabilă i.v. 1-4 mg sau prin sonda endotraheală (doze de 3 ori mai mari);
- bronhospasmul din eriza de astm bronșic, administrată inhalator sau injectabil s.c.,
- șocul anafilactic (indicație majoră), sub formă de perfuzie i.v. și în asociere cu corticosteroizi și antihistaminice H₁;
- în colapsul vascular, sub formă de perfuzie i.v., cu ritm 0,25-2 mcg/kg corp/minut,
- în asociere cu anestezicele locale (soluție 1/100 000-1/200 000), în scopul limitării absorbției anestezicului și creșterii duratei sale de acțiune;
- în comă hipoglicemică;
- sub formă de soluție 1/100 000-1/200 000, în scop hemostatic local.

Contraindicații. Maladii cardiace, scleroza vaselor cerebrale și coronariene, boala hipertonică, hipertiroză, diabet. Contraindicațiile enumerate nu sunt absolute. În cazul, când pe fondul uneia din afecțiunile menționate la bolnav survine hipotonie acută, adrenomimeticele pot fi utilizate, doar cu condiția unui control permanent al tensiunii arteriale.

Norepinefrina (Noradrenalina) – acționează cu precădere asupra receptorilor alfa adrenergici, prin mecanism direct.

Efectele de tip alfa, realizate de noradrenalină sunt următoarele:

- contracția musculaturii netede vasculare, cu vasoconstricție în piele, mucoase, splahne și rinichi, care duce la creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, creșterea tensiunii arteriale poate declanșa bradicardie reflexă, cu mascarea consecutivă a efectelor stimulării receptorilor beta,
- contracția mușchiului radial al irisului, provocând midriază,
- contracția musculaturii pilomotorii, cu piloerecție,
- la nivelul musculaturii netede digestive determină contracția sfincterelor digestive și relaxare intestinală.

Efectele de tip alfa₂,

- creșterea agregării trombocitare;
- inhibiția lipolizei.

Norepinefrina posedă și slabe efecte beta adrenergice:

- prin stimularea receptorilor beta₁, determină amplificarea funcțiilor miocardice,
- prin acțiune pe receptorii beta₂, determină intensificarea lipolizei.

Noradrenalina se indică sub formă de perfuzie intravenoasă în tratamentul șocului (combaterea hipotensiunii arteriale) și în asociere cu *anestezicele locale* (concentrația de 1/50 000-1/200 000), pentru a limita prin vasoconstricție absorbția anestezicului și a prelungi astfel durata anesteziei locale. După stabilizarea valorilor tensionale oprirea perfuziei se face lent. Oprirea bruscă a perfuziei poate declanșa hipertensiune arterială severă, ca fenomen de „rebound”. Aceleași concentrații de *noradrenalina* de 1/50 000-1/100 000 se utilizează sub formă de aplicații locale în scop hemostatic.

Tabelul 30

Caracterizarea comparativă a efectelor adrenalinei și noradrenalinei

Indice	Adrenalina	Noradrenalina
<i>Cord.</i>		
• frecvența contracțiilor	++	+
• volumul sistolic	++	++
• debitul cardiac	+++	0
• provocarea aritmiilor	++++	++
<i>Circulația periferică.</i>		
□ rezistența periferică generală	-	++
□ circulația cerebrală	+	-
□ circulația musculară	++	
□ circulația în organele abdominale	++	0
□ circulația coronariană	++	+
<i>Tensiunea arterială.</i>		
> sistolică	++++	++
> diastolică	0	++++

Notă: „+” - mărirea indicilor menționați
“-” - micșorarea indicilor menționați
“0” - lipsa efectului.

Efedrina este un alcaloid din specii de *Ephedra* care acționează ca *adrenomimetic mixt, predominant indirect*, asupra receptorilor alfa- și beta-adrenergici.

Efedrina realizează următoarele efecte farmacodinamice

- la nivel *cardiocirculator* (efecte beta₁ și alfa₁) creșterea frecvenței cardiace, conducerea atrioventriculară, rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale,
- la nivel *bronșic* (efect beta₂), relaxarea musculaturii netede, cu bronhodilație,
- la nivel *SNC* efecte stimulatorii, deoarece penetrează bariera hematoencefalică.

Indicații:

- bradicardie sinusală și bloc atrioventricular, pentru efectul beta-1, în administrare injectabilă i.v., în doză de 25-100 mg,
- hipotensiune arterială indusă de rană anestezie și alte situații de colaps, sub formă de perfuzie i.v. rapidă, cu 25-100 mg în 500 ml sol. de 0,9% NaCl sau sol. 5% de glucoză
- narcolepsie

Dopamina – este un precursor al catecolaminelor endogene, cu acțiune specifică și complexă asupra sistemului dopaminergic, realizează suplimentar și importante efecte cardiocirculatorii, prin acțiune asupra receptorilor alfa-1 și beta-1.

Dopamina este inactivată rapid de MAO și COMT, având durată de acțiune scurtă și fiind ușor de controlat.

Dozele mici (1-4 mcg/kg corp/minut) stimulează receptorii dopaminergici D₁ (localizați la nivel mezenteric, renal, coronarian), producând vasodilatație splanhnică, creșterea fluxului sanguin renal, creșterea filtrării glomerulare și a eliminării de sodiu.

În doze mari (5-10 mcg/kg corp/minut) se înregistrează stimularea receptorilor beta, cu creșterea inotropismului, a frecvenței cardiace, debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistolice și neinfluențarea sau creșterea ușoară a tensiunii arteriale diastolice.

În doze foarte mari (peste 15 mcg/kg corp/minut), sunt stimulați receptorii alfa, adrenergici, cu vasoconstricție generalizată și creșterea rezistenței vasculare periferice, a tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Cocaina este un alcaloid de *Erythroxylon coca* ce determină efecte simpatomimetice centrale și periferice, însă are utilizări terapeutice foarte limitate și strict controlate (abuz de drog).

Amfetaminele – sunt substanțe simpato-adrenergice cu acțiune indirectă, care realizează efecte stimulente cu precădere la nivelul SNC. Din această categorie fac parte *amfetamina*, *metamfetamina* și *dexamfetamina* (vor fi discutate pe larg în cadrul *medicației sistemului nervos central – substanțele psihoanaleptice*).

Sunt utilizate în narcolepsie, parkinsonism postencefalic, sindrom hiperkinetic la copii și ca anorexigene în obezitate.

Implicațiile adrenomimeticelelor în stomatologie

Adrenalina și **noradrenalina** sunt indicate (în proporție de 1/50 000-1/200 000), așa cum s-a precizat anterior, în asociere cu *anestezicele locale* pentru a prelungi durata de acțiune a acestora din urmă și a le limita absorbția (prin vasoconstricție), scăzând astfel toxicitatea. La cardiaci, oportunitatea utilizării asocierilor *anestezic local-adrenomimetic* trebuie stabilită împreună cu medicul cardiolog, având în vedere reacțiile adverse severe cardiovasculare ale *adrenomimeticelelor* (tahicardie, aritmii, palpitații, crize anginoase etc.).

Sub formă de aplicații pe mucoasele sângerânde și edemate (gingivală, a cavității bucale sau oro-faringiene), *adrenomimeticele* (în special soluția topică de adrenalină 1/1 000) sunt utilizate pentru efectele *decongestionant* și *hemostatic local*, consecutive acțiunii lor vasoconstrictoare.

6.2. Blocante ale receptorilor adrenergici (Adrenoblocaantele)

Această clasă farmacoterapeutică include compuși care blochează receptorii adrenergici, împiedicând acțiunea asupra lor a mediatorului (noradrenalinei) și substanțelor adrenomimetice,

Termenii „adrenolitice” („adrenoblocanți”) și „simpatolitice” nu sunt noțiuni echivalente. Primele selectiv blochează adrenoreceptorii, astfel prevenind sau înlăturând efectele respective ale adrenomimetecelor. Acțiunea simpatoliticeilor se realizează la nivelul presinaptic și conduce la dispariția reacțiilor, legate de excitarea nervilor simpatici. Ele nu blochează adrenoreceptorii și nu înlătură acțiunea catecolaminelor injectate.

Clasificarea medicamentelor ce inhibă sinapsele adrenergice

I. Alfa adrenoblocante:

A. alfa₁, alfa₂, neselective:

- fentolamină
- tropodifen
- fenox.benzamină
- tolazolină
- proroxan
- dihidroergotamină
- dihidroergotoxină
- clorpromazină
- levomepromazină
- droperidol etc.

B. alfa₁, selective:

- prazosină
- terazosină
- doxazosină
- tamsulosină
- nicergolină etc

II. Beta-adrenoblocante:

A. beta₁, beta₂, neselective:

- propranolol
- oxprenolol
- pindolol
- alprenolol
- nadolol
- sotalol etc

B. beta₁, selective:

- talinolol
- metoprolol
- acebutolol
- atenolol
- nebivolol
- bisoprolol
- betaxolol etc

C. beta- cu activitate simpatomimetică intrinsecă:

- pindolol
- oxprenolol

- alprenolol
- acebutolol etc

D. beta- cu acțiune vasodilatatoare:

- dilevalol
- carteolol
- pindofoi
- celiprolol
- nebivolol

III. alfa-, beta-adrenoblocante:

- labetolol
- carvedilol
- proxedolol

IV. După mecanismul de acțiune:

a) Golirea depozitelor granulare de norepinefrină și epinefrină:

- reserpina
- guanetidina

b) Inhibarea eliberării norepinefrinei din depozitele granulare:

- bretlium

c) Inhibarea biosintezei de norepinefrină și epinefrină:

- metildopa

V. Dopaminoblocantele: separat în capitol distinct

- clorpromazină
- levomepromazină
- droperidol
- metoclopramidă
- domperidon

VI. Blocante pe receptori multipli:

- urapidil.

Preparatele alfa-adrenoblocante

Blocarea α -adrenoreceptorilor contribuie la dilatarea vaselor sanguine și scăderea tensiunii arteriale. Alfa-adrenoblocantele atenuează acțiunea unor astfel de substanțe ca noradrenalina, fenilefrina. Adrenalina pe fondalul α -adrenoblocantelor nu mărește, dar micșorează tensiunea arterială. Ultima se datorește faptului, că la blocarea α -adrenoreceptorilor se manifestă acțiunea stimuloare a adrenalinei asupra β -adrenoreceptorilor, iar excitarea β_2 -adrenoreceptorilor vaselor sanguine generează dilatarea lor și scăderea tensiunii arteriale.

Fentolamina este derivat imidazolinic, alfa-adrenoblocant neselectiv. La administrarea i.v. a fentolaminei se observă un efect hipotensiv de durată scurtă (10-15 min), circulația în vasele pielii, mucoaselor și parțial a mușchilor sporește. Această acțiune este mai pronunțată în acele cazuri, când în geneza spasmului vascular rolul principal îl joacă adrenalina suprarenalelor. Efectul acesta se utilizează în tratamentul mai multor vase periferice (ondertonită, boala Raynaud etc.) și dereglărilor trofice legate de ele (ulcerele gambelor, rinita atrofică, modificări degenerative ale cornutei,

oare combustibil. Acțiunea *mixodilemidului* (tropolenului) este mai pronunțată și de o durată mai lungă (cesteva ore). Preparatul îmbină în sine acțiune alfa-adrenolitică și atropinică. La utilizarea indicată a fenolaminei și tropafenului, efectul lor vasodilatator semnificativ scade.

Se indică în criza hipertensivă din feocromocitom (tumoră de suprarenală) și în cea primară de întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină.

La utilizarea alfa-adrenoliticelor frecvent evoluează tahicardie intrinsecă datorită alfa-adrenoreceptorilor presinaplici inhibitori, conducând la eliberarea suplimentară de noradrenalină din librăle simplice cardiace, care activează beta-adrenoreceptorii, fapt ce poate provoca aritmii, creșterea necesității miocardului în oxigen. De asemenea, pot evolua vertij, tinitus, tume cerebrale datorită cauzării dilatării vaselor, cefalee, eructații, tulburări de ritm cardiac, fenomene dispeptice.

Contraindicații: modificări organice la nivelul cordului și vaselor.

Fenoxibenzamină are acțiune alfa-blocantă cu durată îndelungată (deoarece se leagă de receptori prin legătură covalentă). Se indică pentru prevenirea crizelor hipertensive din feocromocitom și în spasmice vasculare periferice.

Proxanina (Minoxidil) blochează selectiv receptorii alfa-adrenergici situați postsinaptic, de la nivelul musculaturii netede vasculare, cu scăderea rezistenței vasculare periferice. Nu proxană nici un fel de acțiune asupra receptorilor presinaplici, fapt care poate fi acționat de noradrenalină, fapt ce duce la scăderea eliberării ulterioare de mediator și explică absența tahicardiei și a hipersecretiei de renină (efecte de tip beta-adrenergic, care apar ca răspuns la scăderea tensiunii).

Se indică în hipertensiunea esențială și în cea secundară de cauză renală, ca monoterapie la cei a căror contraindicație diuretică, diabetul și beta-adrenoblocanțele (astm, diabet, vasculopatii periferice, pacienți hipertensivi hipertensiunea circumscrisă, tulburări de circulație periferice).

Alte indicații ale alfa-adrenoblocanților selectivi (tamsulosină, terazosină, doxazosină etc.) sunt obstrucția urinară prin hipertrofiile de prostată.

Alfa-adrenoliticele manifestă în felul lor acțiune indirectă asupra funcțiilor cardiace. La consecință a vasodilatației arteriale și scăderii rezistenței periferice totale descrește sarcina ventriculului stâng postvariană, diminuează presiunea în circuitul mic, într-o oarecare măsură se dilată vasele venoase, se micșorează recăderea venoasă postvariană, scade lucru inimii și necesitatea miocardului în oxigen. Astfel, alfa-adrenoliticele ușurează efortul lucrului inimii, ce permite utilizarea lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Mulți clinicieni consideră aceste preparate ca de alternativă a tratamentului tradițional al insuficienței cardiace cu glicozide cardiace. Ele manifestă asupra miocardului, în primul rând asupra ventriculului stâng, acțiune de crupare, economisitoare, care contribuie la restabilirea naturală a rezervelor funcționale. Afară de aceasta, ele sunt cu mult mai inofensive față de glicozide și nu stimulează organul în naos similar ultimelor, nu anume economisesc rezervele lui, permițând restabilirea lor.

Proxanul clorhidrat (Proxanul) pe lângă proprietățile farmacologice caracteristice alfa-adrenoblocanților manifestă efect sedativ și pruriginos, normotiv

Se utilizează profilactic în caz de cinetoză (rău de mișcare) și dermatuze alergice, insomnie.

Alcaloizii de ergot fac parte din primii compuși semisintetici utilizați pe larg pentru efectele lor vasoconstrictoare. Această grupă include dihidroergotamina și dihidroergotamina.

Acești alcaloizi sunt utilizați la stimularea contractilității uterine postpartum (ergometrina), în tratamentul migrenei.

Nicergolina - alfa₁-adrenoblocant cu efect vasodilatator predominant cerebral. Crește irigația sanguină encefalică și utilizarea oxigenului de către țesutul nervos. În dozele terapeutice influențează puțin tensiunea arterială sistemică, însă la pacienții cu hipertensiune arterială o poate coborî treptat.

Indicații: insuficiență circulatorie cerebrală acută și cronică, închisur aterosclerotice ale vaselor encefalice, afecțiunile dinamice ale circulației cerebrale, trombozele și emboliile vaselor creierului, migrenă, bolile obliterante ale vaselor membrilor, boala Raynaud, hipertensiunea arterială și criza hipertensivă (adjuvant).

Efecte adverse: hipotensiune arterială, vertij, indigestie după administrarea în sau în m, senzație de căldură și înroșirea feței, somnolență, tulburări ale somnului.

Preparatele beta-adrenoblocante

Actualmente preparatele acestui grup ocupă un loc important, iar deseori hotărâtor în tratamentul cardiopatiilor ischemice, tulburărilor de ritm cardiac (aritmilor) și bolii hipertensive.

Preparatele beta-adrenolitice blochează receptorii respectivi în cord, bronhii, uter și alte organe, înlăturând toate tipurile de acțiune ale catecolaminelor mediate prin adrenoreceptorii beta₁ și beta₂. Beta-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptorii beta-adrenergici, determinând scăderea contractilității și frecvenței contracțiilor cardiace (și, ca urmare, a debitului cardiac), scăderea tonusului simpatic periferic (prin blocarea unor structuri beta-adrenergice centrale), scăderea secreției de renină (prin blocarea receptorilor beta-juxtaglomerulari) și inhibarea eliberării de catecolamine din terminații simpatică (prin blocarea receptorilor beta₂-presinaptici, în cazul beta-adrenoblocanțelor neselective). Blocajul beta-adrenoreceptorilor în musculatura netedă se manifestă prin creșterea tonusului bronhiilor, uterului, vaselor. Beta-adrenoliticele blochează multe efecte metabolice ale catecolaminelor (sporirea degradării lipidelor, glicogenului, sporirea metabolismului bazal, temperaturii corporale).

Primii compuși sintetizați cu astfel de proprietăți, dar care nu au îndeplinit exigențele terapeutice, au fost diclorizoproterrenolul și propetanolul. A urmat propranololul, compus cu proprietăți beta-blocante, fără efecte de tip agonist, prototipul compușilor sintetizați ulterior.

Cel mai important în farmacodinamia beta-adrenoblocanțelor este acțiunea lor asupra cordului. Ele înlătură componenta cardiacă a reacțiilor compensatorii, însă amplificarea contracțiilor cardiace, produse de administrarea aminolitinei, clorurii de calciu și glicozidelor cardiace pe fondul blocajului beta₁-adrenoreceptorilor, este păstrată.

Pentru beta-adrenolitice sunt caracteristice următoarele tipuri de activitate imbinarea diferită a cărora se află la temelia clasificării și utilizării clinice a lor.

1. Efectul beta-adrenolitic specific (cel mai prețios pentru cardiologie reprezintă preparatele cu acțiune selectivă asupra beta-adrenoreceptorilor. blocajul concomitent al beta-adrenoreceptorilor este nefast și servește drept cauză a majorității complicațiilor (reducerea circulației coronariene, întârzierea circulației în membre, spasmul bronhiilor).

2. Prezența „activității simpatomimetice intrinsece”, adică capacități preparatelor de a manifesta activitate beta-adrenomimetice proprie și totodată, de a bloca influența simpatoadrenergică asupra cordului. La aceste preparate este mai puțin pronunțată capacitatea de a provoca insuficiența ventriculului stâng, drept consecință a pierderii funcției tonizante de adaptare a intervalului simpatic.

3. Efectul membranostabilizator (propranolol, pindolol, metoprolol etc.), asemănător cu acțiunea anestezicelor locale. Acest efect este rezultatul blocării canalelor de sodiu și se poate manifesta în sistemul de conductibilitate al cordului, în fibrele nervoase, neuroni, însă la utilizarea sistematică a preparatelor, concentrația lor nu atinge nivelul necesar pentru acțiunea membranostabilizatoare semnificativă. Unele preparate (propranolol, metoprolol) penetrează satisfăcător în SNC și manifestă activitate psihosedativă moderată, inhibă încălzirea în reacție a centrului cardiac și vasomotor.

Efectul beta-adrenolitic este principal, care se exprimă prin scăderea gradului de control al sistemului simpatoadrenergic asupra funcției cardiace, de unde și provine denumirea lor de cardioselective.

Beta-adrenoblocanțele se caracterizează prin trei tipuri de acțiune: antianginoasă, antiaritmică și antihipertensivă.

1. Acțiunea antianginoasă se datorește abia prin efectelor inotrope și cronotrope pozitive ale catecolaminelor (diminuarea forței și frecvenței contracțiilor cardiace), ceea ce contribuie la reducerea necesității miocardului în oxigen. Concomitent preparatele normalizate blochează efectele metabolice ale catecolaminelor (amplificarea proceselor de glicogenoliză, lipoliză, metabolism al acizilor), fapt ce de asemenea, favorizează acțiunea antianginoasă, întrucât reducerea rezervelor energetice ale miocardului și redistribuirea circulației coronariene avantajează focarul ischemizat.

2. Acțiunea antiaritmică rezultă din diminuarea excitabilității și automatismului sistemului de conducere a cordului, deoarece preparatele blochează beta-receptorii nodului sinusal.

3. Efectul hipotensiv este indus de majorarea debitului cardiac și activității sistemului renin-angiotensină. Sub influența beta-adrenoblocanțelor rezistența vasculară periferică poate crește reflexor datorită reducerii debitului cardiac.

Preparatele beta-adrenoblocante influențează nu numai sistemul cardiovascular, dar și alte sisteme de organe. Astfel exercitând acțiune deprimantă asupra SNC, preparatele nu permit concentrarea atenției în timpul conducerii autovehiculelor, pot exercita acțiune stimulantă asupra mușchilor și bronhiilor.

Atenololul - beta-adrenolitic cardioselectiv fără proprietăți simpatomimetice intrinsece sau membranostabilizatoare. Este hidrosolubil și depășește cu greu bariera hematoencefalică, ceea ce explică lipsa efectelor centrale (nu provoacă tulburări

ale somnului sau de ordin emoțional) Afinitatea sa pentru receptori beta este de 3 ori mai mare decât pentru beta₁, și este mai puțin periculoasă pentru bolnavii de astm bronșic. Manifestă acțiune inotrop-, dromotrop-, batmotrop- și cronotrop-negativă, optimizând lucrul inimii.

Metoprololul - beta-adrenoblocant cardioselectiv fără activitate simpatomimetică sau membranostabilizatoare. În doze mari poate bloca și beta₂, adrenoreceptori bronhiilor. Scade influența simpatică asupra inimii, are proprietăți antihipertensive, antianginale și antiaritmice, acțiune inotrop- batmotrop-, dromotrop- și cronotrop-negativă, scade necesarul miocardului în oxigen. Reduce numărul și intensitatea crizelor anginoase, crește toleranța la sarcina fizică. Reduce mortalitatea de infarct miocardic, datorită limitării zonei necrotice și prevenirii aritmiilor ventriculare fatale și previne reinfarctul.

Betaxololul - beta-adrenolitic cardioselectiv cu efect durabil fără acțiune simpatomimetică intrinsecă. Acțiunea membranostabilizatoare este slabă. Are efect antihipertensiv și previne creșterea tensiunii arteriale provocate de sarcina fizică sau tensiunea psihoemoțională. În doze terapeutice n are efect cardiodepresiv. Nu influențează metabolismul glucozei, nu micșorează efectul bronhodilatator al beta-adrenomimeticeilor. Nu reține sodiul în organism. În administrarea topică în oftalmologie reduce tensiunea intraoculară fără a provoca mioză sau afecțiuni ale acomodării, se absoarbe slab.

Beta-adrenoliticele neselective

Propranololul blochează atât beta₁, cât și beta₂-adrenoreceptori. Intră în competiție cu agenții stimulanți ai beta-receptorilor. Are efect inotrop- și cronotrop-negativ, antihipertensiv.

Efectul antihipertensiv se explică prin: a) scăderea debitului cardiac, b) inhibiția eliminării reninei din rinichi, c) diminuarea tonusului simpatic.

Fiind utilizat sistematic scade tensiunea arterială. În primele zile de administrare, tensiunea arterială poate să nu se modifice, deoarece propranololul inițial mărește tonusul vaselor sanguine (blocarea beta-adrenoreceptorilor). Administrarea ulterioară a propranololului face ca vasele sanguine să se dilate (reacția vaselor la diminuarea îndelungată a debitului cardiac) și ca urmare tensiunea arterială scade.

Acțiunea antianginoasă se datorează micșorării necesarului miocardului în oxigen grație reducerii lucrului inimii (micșorarea frecvenței cardiace, puterii contractilei miocardului și scăderii tensiunii arteriale). Efectul antiaritmice este rezultatul reducerii influenței simpatică asupra miocardului și reducerii conductibilității A-V în tahicardiile supraventriculare și cele produse de catecolamine. Propranololul are și acțiune antimigrenoasă cu mecanism încă nedefinit.

Timololul este un beta-blocant neselectiv. Este utilizat preferențial în tratamentul glaucomului. Se prescrie și în tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale.

Oxprenololul - beta-adrenoblocant neselectiv fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Are acțiune antianginoasă, antihipertensivă și antiaritmice. Micșorează automatismul nodului sinusal, reduce conductibilitatea A-V, nu influențează frecven-

ta cardiacă și contractilitatea miocardului în repaus, însă reduce frecvența cardiacă în sarcină fizică sau emoțională.

Pindololul - beta-adrenoblocant cu acțiune simpatomimetică intrinsecă (agonist-antagonist). Manifestă acțiune antihipertensivă, antianginoasă și antiaritmică. Nu modifică frecvența cardiacă în repaus, scade frecvența cardiacă în sarcină fizică și psihică. Nu influențează metabolismul lipidic și glucidic. Activitatea simpatomimetică intrinsecă reduce riscul evoluției insuficienței cardiace, bronhospasmului și afecțiunilor circulației periferice.

Indicațiile beta-adrenoblocanților

- hipertensiune arterială stadiul I și I/TA la tineri ca monoterapie și în asocieră cu alte categorii de antihipertensive în celelalte forme de hipertensiune
- puseu hipertensiv din feocromocitom în asocieră cu fenolam na.
- reducerea hipertensiunii portale din cauza hepatică, pentru a reduce frecvența și gravitatea sângerărilor din varicele esofagiene
- glaucom (determină reducerea presiunii intraoculare),
- angina pectorală cronică stabilă și infarctul miocardic acut fără instabilitate hemodinamică (pentru efectul antianginos)
- tahiaritmiile supraventriculare (pentru efectul antianginos),
- cardiomiopatia hipertrofică;
- hemoragie uterină în parturitie (naștere) și perioada postoperatorie,
- hipertensiună, migrenă în asocieră cu alte preparate

Reacții adverse comune ale beta-blocanților: scăderea frecvenței unuia le înăuturarea conductei atrioventriculare, deprimarea contractilității miocardice, spasm vascular periferic, bronhospasm, control dificil al glicemiei la diabetici prin scăderea toleranței la glucoză și amplificarea acțiunii medicației hipoglicemizante, creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor și scăderea fracțiunii HDL.

Contraindicații: bradicardie unuia le, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă, astm, diabet zaharat, obezitate, vasculopatii periferice.

Alfa-, beta-adrenolizantele (labetololul, carvedilolul) blochează concomitent alfa- și beta-adrenoreceptori. Blocând alfa-adrenoreceptorii vasculari, preparatele scad tensiunea arterială post-sarcină. Totodată, frecvența contracțiilor cardiace și debitul cardiac nu se modifică sau se modifică nesemnificativ. Acțiunea antihipertensivă se determină în termeni de componenta vasculară, evoluează lent și depinde de doză. Labetololul cu succes se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, puseului hipertensiv, feocromocitom, de asemenea, în insuficiența cardiacă moderată. Elar se poate observa hipotensiune posturală. Carvedilolul se demontează prin acțiune mai îndelungată și se utilizează în hipertensiunea arterială o dată în zi.

6.3. Simpatoliticele

Inhibiția selectivă a mervăției simpatică poate fi realizată prin diverse căi: a) prin intervenția în sinteza mediatorului (metildopa); b) prin epuizarea rezervelor de noradrenalină în terminațiile postganglionare (reserpina, guanetidine), c) prin blocarea eliminării mediatorului din terminațiile nervilor simpatici (bretiliu). Această grupare și este clasificarea neurosimpatoliticele. În toate cazurile rezultatul final

al acțiunii lor este diminuarea transmiterii impulsurilor de la terminațiunile nervoase simpatice la organele respective. Consecutiv este anulat răspunsul la stimularea simpatcă, scade tonusul vascular, reactivitatea reflectorie a sistemului cardiovascular la diferiți stimuli, tensiunea arterială, mai ales, dacă a fost majorată. Diminuază modificările metabolice, legate de activarea sistemului simpatoadrenergic. Este important, încă o dată de menționat, că blocajul simpatic are loc la nivelul presinaptic și că adrenoreceptorii organici (vasele, cordul etc.) nu sunt atinși și pe deplin își păstrează sensibilitatea la catecolamine. Cu ajutorul acestora se pot corecta reacțiile nedorite legate de supradozarea simpatoliticeilor. Creșterea indirectă a activității sistemului parasimpatic conduce la oprirea secreției și peristaltismului tractului gastrointestinal, bradycardie, mioză etc.

Indicațiile: boala hipertonică predominant de tip hiperkinetic (reserpina), forme grave ale ei cu tensiune înaltă și stabilă (guanclidina), tahiaritmiele și extrasistolele ventriculare (bretiliu).

Reserpina, alcaloid din plantă *Rauwolfia serpentina*, care crește în India, are proprietate de a se acumula în membrana veziculelor din terminațiile fibrelor adrenergice. Ea formează complexe cu AIP-ul și scindează legătura acestuia cu noradrenalina, dereglează procesul de depozitare a noradrenalinei în vezicule, inhibă recaptarea catecolaminelor și dereglează sinteza lor. Ca urmare scade conținutul de noradrenalină în terminațiile fibrelor adrenergice, ceea ce duce la tulburarea transmiterii excitației în sinapsele adrenergice.

Reserpina străbate ușor bariera hematoencefalică și reduce conținutul noradrenalinei în SNC, ceea ce determină acțiunea sedativă și moderat antipsihotică a preparatului. Din aceste considerente, reserpina este inclusă și în grupa preparatelor antipsihotice (neuroleptice). Reserpina favorizează și, somn. amplifică acțiunea preparatelor halucinogene și narcotice, inhibă neînsemnat respirația, scade temperatura corpului.

Efectul hipotensiv al *reserpinei* rezultă din acțiunea ei periferică (simpatolitcă). Tensiunea arterială la utilizarea *reserpinei* scade lent, efectul maxim înregistrându-se la câteva zile. Hipotensiunea generată de administrare îndelungată a *reserpinei* se datorează reducerii rezistenței vasculare periferice și inhibării reflexelor presorți. Inhibiția de către *reserpina* a inervației adrenergice contribuie la prevalența efectelor colinergice, manifestată prin bradycardie, creșterea secreției și activității motorii a tractului gastrointestinal, mioză.

Metildopa (*Aldomet*[®], *Dopgit*[®]) penetrează prin bariera hematoencefalică în SNC, unde ca urmare a decarboxilării se transformă în alfa-metilnoradrenalină (mediator fals), stimulator activ al alfa-adrenoreceptorilor centrali. Metildopa dereglează, de asemenea, biosinteza catecolaminelor, reduce concentrația noradrenalinei, înlăturând-o din terminațiunile nervoase. Totodată, însuși mediatorul fals se conjugă cu alfa-adrenoreceptorii mușchilor netezi ai vaselor, diminuând astfel efectul presor al noradrenalinei. Concurența menționată se soldează cu atenuarea acțiunii vasoconstrictoare și scăderea tensiunii arteriale. Efectul hipotensiv se instalează la 4-6 ore de la administrare și durează 2 zile.

Metildopa micșorează frecvența contracturilor cardiace, ameliorează circulația renală, amplifică diureza, manifestă efect sedativ, potențază acțiunea halucinogenelor și neurolepticelor.

Utilizarea preparatului poate fi însoțită de: somnolență, depresie, leucopenie, dereglarea funcției hepatice.

Guanetedina pătrunde în terminațiile nervoase și stabilizează membrana presinaptică, împiedicând eliberarea noradrenalinei, care rămâne blocată în butonul presinaptic. Astfel, guanetedina determină „bloc presinaptic”, cu diminuarea controlului simpatic asupra vaselor, cu hipotensiune.

Guanetedina se folosește ca antihipertensiv în unele forme de hipertensiune arterială severă. Produce însă reacții adverse severe: hipotensiune ortostatică, agravarea cardiopatiei ischemice etc.

Domeniul preferențial de utilizare a simpatoliticelelor este hipertensiunea arterială esențială.

Efecte adverse. Somnolență, depresie, rină, amplificarea secreției gastrice, creșterea motilității tractului gastrointestinal (spasmul gastric și intestinal, diaree).

Contraindicații. Ulcer gastrointestinal, maladii hepatice și renale, boli organice ale sistemului cardiovascular, sarcina, stări depresive.

Tabelul 31

Medicamentele cu influență asupra sistemului adrenergic

<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
Adrenomimetice		
Clorhidrat de epinefrină Epinephrini hydrochloridum	Fiole, sol. 0,1% câte 1ml, Flacoane, soluție 0,1% câte 10 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular, câte 0,0003-0,00075g (0,3-0,75ml) în cavitatea conjunctivală câte 1-2 picături de soluție pe mucoase, în hemoragie din bontul pulpei dentare se introduce meșe îmbibate cu so. 0,1%.
Hidrotartrat de norepinefrină Norepinephrini hydrotartras	Fiole, sol. 0,2% câte 1ml	Intravenos (perfuzie), câte 0,004-0,008g (2-4 ml), dizolvând în 1000 ml. soluție 5% de glucoză.
Fenilefrină Phenylephrinum	Pulbere Fiole, soluție 1% câte 1ml Picături oftalmice, sol. 1-2%.	Per os, câte 0,01-0,025g. Subcutanat, intramuscular câte 0,003-0,005g (0,3-1ml dizolvând în 40 ml soluție 40% de glucoză). Intravenos (lent) în perfuzie câte 1-2 ml dizolvând în 250-500 ml soluție 5% de glucoză. În cavitatea conjunctivală câte 2-3 picături de soluție de 1-2%.

Nafazolină Naphazolinum	Flacoane, soluție 0,1%, 0,05% câte 10 ml	În cavitatea nazală câte 1-2 picături soluție de 0,05-0,1%.
Xilometazolină Xylometazolinum	Flacoane, soluție 0,05% și 0,1%, câte 10 și 25 ml	În cavitatea nazală, câte 1-2 picături de 1-3 ori pe zi.
Dobutamină Dobutaminum	Flacoane, soluție 1,25% câte 20 ml, Fiole, soluție 5% câte 5 ml, Flacoane, câte 0,25 substanță uscată.	Intravenos (perfuzie), câte 250-500 ml, dizolvând în soluție izotonică de clorură sodică sau sol 5% de glucoză.
Izoprenalină Isoprenalinum	Fiole, soluție 0,5% câte 1 ml	Intravenos (perfuzie), dizolvând în soluție 5% de glucoză.
Salbutamol Salbutamolum	Comprimat, câte 0,002 g și 0,004 g, Flacoane, câte 10 ml, Comprimat retard câte 0,004-0,008 g, Fiole, soluție 0,125% câte 2 ml și 0,1% câte 2,5 ml Fiole, soluție 0,1% câte 5 ml Aerosol dozat (100, 200 și 400 doze)	Per os câte 0,002 g Aerosol pentru inhalare (1 inhalare 0,0001 g). Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi Inhalatii câte 2-4 ml de 3-4 ori pe zi Intravenos (perfuzie) câte 5-10 ml dizolvând în 500 ml soluție izotonică de clorură sodică, din calculul câte 20-40 picături pe minut. Inhalator, câte 1-2 inhalatii de 3-4 ori pe zi
Simpatomimetice		
Dopamină Dopaminum	Fiole, soluție 0,5%, 1%, 2%, 4% câte 5 ml și 10 ml	Intravenos (perfuzie) cu viteza de 100-250 mcg/min
Adrenoblocante		
Prazosină Prazosinum	Comprimat, câte 0,001, 0,002 0,0005 g	Per os, câte 0,0005-0,002 g câte 2-3 ori pe zi
Proroxan Proroxanum	Comprimat, câte 0,015 g, Fiole, sol. 1% câte 1 ml	Per os, câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi Intramuscular (subcutan), câte 1-3 ml de 1-3 ori pe zi
Propranolol Propranololum	Comprimat, câte 0,025, 0,01, 0,04; 0,08, 0,12 g Fiole, soluție 0,1% câte 1 ml și 5 ml Capsule retard, câte 0,08 și 0,16 g	Per os, câte 0,01-0,04 g, Intravenos, câte 1-10 ml Peroral, câte 1 capsulă pe zi
Atenolol Atenololum	Comprimat, câte 0,025, 0,05, 0,01 g	Per os, câte 0,025-0,05 g de 1-2 ori pe zi

Talinolol Talinonolum	Drage, câte 0,05; 0,1 g. Fiole, soluție 0,2% câte 5 ml	Per os, câte 0,05-0,1g. Intravenos lent, câte 5 ml.
Simpatolitice		
Reserpină Reserpinum	Comprimate 0,0001g, 0,00025 g Fiole, soluție 0,25% câte 1 ml	Per os, câte 0,00005-0,0001g. Intramuscular (i.v.) lent, câte 1 ml
Guanetidină Guanetidinum	Comprimate, câte 0,025 g	Per os, câte ½-1 comprimat o dată pe zi

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Majoritatea covârșitoare a substanțelor medicamentoase (dacă penetrează bariera hemato-encefalică) exercită acțiune diversă asupra SNC. Descrie acțiunea centrală are repercursiuni nedorite. Numai preparatele care exercită acțiune benefică la nivelul SNC și pot fi utilizate în practica neurologică, constituie un grup farmacologic separat denumit „preparate, care influențează funcțiile SNC”.

Elucidarea mecanismului de acțiune a medicamentelor din grupul dat este dificilă datorită circumstanțelor, că în diverse zone ale creierului transmisia excitației nervoase este asigurată de mulți mediatorii: acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acidul gama aminobutiric (GABA), histamina etc.

Rezultanta acțiunii neurotropicilor se poate manifesta atât prin inhibiția, cât și prin stimularea funcțiilor SNC. În baza acestui criteriu este prezentată următoarea clasificare:

A Inhibitoare ale funcției SNC

1. Anestezicele generale
2. Alcoolul etilic
3. Hipnoticele
4. Antiepilepticele
5. Antiparkinsonienele
6. Analgezicele opiacee
7. Antipsihoticele (neurolepticele)
8. Anxioliticele (tranchilizantele)
9. Sărurile de litiu
10. Sedativele
11. Relaxantele musculare polisinaptice (miorelaxantele)

B Stimulante ale funcției SNC

1. Stimulantele psihomotorii
2. Nootropele
3. Actoprotectoarele
4. Adaptogenele
5. Antidepresivele
6. Analgeticele

În capitolul acesta vor fi prezentate următoarele grupe de medicamente:

- anestezicele generale
- hipnoticele
- alcoolul etilic
- anticonvulsivantele simptomatice
- analgezicele
- antipsihoticele
- tranchilizantele
- sedativele.

Capitolul VII. INHIBITOARE ALE FUNCȚIEI SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

7.1. Anestezicele generale

Anestezicele generale sunt un grup complex de substanțe medicamentoase, cu efecte inhibitoare asupra sistemului nervos central care generează starea de anestezie generală. Prin definiție, ultima reprezintă o suspendare completă și reversibilă a funcțiilor sistemului nervos central, exprimată prin somn narcotic din care bolnavul nu poate fi temporar trezit, analgezic, dispariția reflectivității și, în grade diferite, relaxarea musculaturii striate. Acțiunea anestezicelor generale se realizează la nivelul axului cerebrospinal, deprimarea începând cu zonele din etajul cortical și continuând cu cele din etajul subcortical. Urmările inhibă funcțiile vitale, fiind controlate de centri bulbari. În final, apare o abolire completă a funcțiilor SNC, menținută pe durata administrării anestezicului.

Stomatologii au avut un rol major în recunoașterea și folosirea substanțelor anestezice. Astfel, stomatologul Horace Wells, în 1844, folosind protoxidul de azot, efectuează o extracție pacientul neresimțând nici o durere. Ulterior tot un stomatolog, Morton W. T. demonstrează efectul anestezic al eterului etilic.

Un anestezic ideal ar trebui să aibă acțiune anestezică în concentrații care să permită o oxigenare bună a țesuturilor, să fie stabil chimic, nem inflamabil, netoxic, ușor administrabil, să producă o inducție și o trezire rapidă și să nu influențeze semnificativ funcțiile vitale (respiratorie și cardiovasculară).

Perioada de timp de la administrarea anestezicelor generale (eterul etilic) și până la instalarea stării de narcoză se împarte în mai multe perioade. Cunoașterea acestora este absolut necesară pentru stabilirea profunzimii anesteziei și a momentului optim pentru declanșarea intervenției chirurgicale și, de asemenea, pentru prevenirea apariției unor incidente medicale legate în cursul procesului anestezic.

Anestezia generală se desfășoară pe parcursul următoarelor perioade și faze:

Perioada de inducție se caracterizează prin analgezic, amnezic, respirații neregulate și apariția unor fenomene excitatorii, generate de suprimarea unor mecanisme inhibitoare (deprimarea celulelor Golgi tip II).

Perioada de inducție poate fi subîmpărțită în două faze:

- *faza de analgezic ușoră tranșă*, manifestată prin diminuarea progresivă a stării de inconștiență, bolnavul rămânând prezent în mediu, scăderea sensibilității dureroase amnezic. Percepția senzorială este păstrată. Pe parcursul acestei faze pot apărea halucinații, euforie, vise;

- *faza de excitație sau delir misteloid (adesea) cu pierderea cunoașterii*. Pe par-

cursul acestei faze apar fenomene de excitație ps. homotone: tonus muscular crescut, respirație accelerată și neregulată, tahicardie, creșterea moderată a tensiunii arteriale midriază nepronunțată.

Periada de anestezie generală propriu-zisă este caracterizată prin somn narcotic din care bolnavul nu poate fi temporar trezit prin stimuli externi: analgezie, abolirea percepțiilor senzoriale, relaxarea musculaturii striate. În evoluția acestei perioade se disting trei faze:

- *faza de somn narcotic superficial* caracterizată prin analgezie, tonus muscular crescut, inhibiția reflexului de clipire, diminuarea reflexului faringian laringian și peritoneal, midriază discretă

- *faza de somn narcotic profund (de anestezie chirurgică)*, caracterizată de dispariția treptată a reflexelor, relaxarea musculaturii striate, scăderea frecvenței și creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, scăderea moderată a tensiunii arteriale, normalizarea diametrului pupilar;

- *faza de alarmă (de paraliză medulară pretoxică)* se exprimă prin tulburarea marcată a respirației ca urmare a paraliziei musculaturii respiratorii, scăderea tensiunii arteriale și abolirea reflexului pupilar fotomotor

Periada toxică marcată de abolirea respirației spontane, colaps, stop cardiac al, midriază fixă și exilus.

Această împărțire a anesteziei generale în perioade și faze este caracteristică eterului etilic și poate fi cu greu aplicată substanțelor anestezice moderne, care sunt mult mai active și la care perioadele și fazele narcozei se desfășoară mult mai rapid, suprapunându-se unele cu celelalte. Dificultățile de apreciere a fazei nr anesteziei sunt amplificate de utilizarea medicației preanestezice la care se apelează pentru potențarea acțiunii anestezice, pentru calmarea bolnavului, obținerea unei inducții rapide și plăcute, scăderea dozei totale de anestezic, potențarea efectului relaxant asupra musculaturii striate al anestezicului, potențarea analgeziei generale de narcotic, evitarea accidentelor cardiace apărute ca urmare a stimulării simpatică împiedicarea hipersalivației hipersecreției traheo-bronșice sau a vomiei. Cel mai frecvent se apelează în preanestezie la administrarea de anticolinergice de tipul atropinei, anxiolitice (diazepam, midazolam) neuroleptice (droperidol).

Pentru realizarea inducției anestezice se apelează la hipnotice barbiturice cu acțiune de durată ultrascurtă (trifenilul sodic, metohexital sodic), propofol, ketamină, analgetice majore opiacee (petidină, pentazocină, fentanyl, sufentanil, alfentanil) și blocanți neuromusculare cu depolarizare prelungită (succinilcolină) sau antidepolarizante (puncuroniu, piperacuroniu, vecuroniu, rocuroniu, atracurium etc).

Clasificarea anestezicilor generale

1. Anestezice generale inhalatorii:

- *lichide volatile*: halotan, enfluran, izofluran, eter pentru narcotă (eter dietilic), metoxifluran, tricloretilen, cloretil,
- *substanțe gazoase*: protoxid de azot, ciclopropan

2. Anestezice generale intravenoase:

- nebarbiturice;
- oxibutirat de sodiu, droperidol hidroxidionă (structură steroică), ketamină, propofol, etomidat
- barbiturice: hexobarbital, tiopental, metohexital.

Mecanisme de acțiune ale narcoticelor

Mecanismele de acțiune ale anestezicelor nu sunt încă elucidate, se cunoaște, însă, că anestezicele inhalatorii nu posedă un receptor specific, acțiunea lor fiind de natură fizică. Profundimea anesteziei este determinată de numărul moleculelor de anestezic la nivel al locului specific de acțiune care se presupune a fi membrana celulară. În cazul narcoticelor, corelația doză-efect este de tip linear.

Există mai multe teorii care încearcă să explice deprimarea funcțiilor neuronale de către anestezicele generale.

Vidu: Actualmente eterul etilic nu se mai utilizează ca anestezic general.

Se poate afirma că anestezicele generale sunt substanțe lipofile, care interacționează cu părțile hidrofobe ale proteinelor, producând distorsiuni reversibile ale membranelor celulare și intracelulare, ceea ce determină perturbarea sau blocarea funcției canalelor ionice. Acest fapt produce hiperpolarizare membranară (prin activarea canalelor de potasiu sau clor sau prin blocarea influxului de sodiu), scăderea excitabilității și inhibiția neuronilor din diferitele zone ale sistemului nervos central. Astfel, analgezia mișcării este consecința deprimării neuronilor din coarnele posterioare ale măduvei spinării. Faza de excitație constatată poate fi explicată prin deprimarea celulelor Gg și H, care au funcție inhibitoare, iar perioada de anestezic generală propriu-zisă este determinată de deprimarea progresivă a sistemului reticular activator ascendent și a măduvei spinării. Fapt ce explică abolirea reflexivității și relaxarea musculaturii striate. Centrii respiratori și cardiovascolari, localizați la nivel bulbar, sunt ultimii deprimați, ei fiind cei mai vechi filogenetic și cei mai puțin sensibili. Deprimarea lor apare la concentrații toxice de anestezic și se exprimă prin stop cardiorespirator și exitus, dacă nu se intervine urgent.

Anestezice generale inhalatorii

Față de preparatele anestezice se menținează următoarele cerințe: instalarea rapidă a narcozei în lipsa stadiului de excitație; profundime suficientă, dirijabilitate satisfăcătoare; lipsa efectelor indesezirabile, preț accesibil.

Caracterizarea calitativă a inofensivității preparatelor anestezice prezintă *limita anestezicului* - diferența dintre concentrația minimă, la care preparatul provoacă anestezie și concentrația toxică minimă, care induce în stare de importanță vitală. Valoarea mare a acestui indice este o dovadă certă a inofensivității preparatului dat.

Anestezicele inhalatorii sunt substanțe liposolubile, cu coeficient de partiție mare. Ele se administrează pe cale pulmonară, cu ajutorul măști (Ambu sau Rubin), sau a sondei de intubație conectată la un aparat care asigură un volum constant de narcotic în unitatea de timp.

Pătrunderea anestezicului în organism depinde de concentrația acestuia în aerul inspirat, de difuziunea prin membrana alveolară, de ventilația pulmonară, de solubilitatea în sânge și de gradientul de concentrație arteriovenos.

Majoritatea preparatelor pentru anestezie inhalatorie se distribuie uniform în organism și se elimină prin plămâni sub formă neschimbată.

Efectele anestezicelor generale inhalatorii asupra diverselor aparate și sisteme

Efecte asupra sistemului nervos central. Anestezicele inhalatorii determină creșteri variabile ale fluxului sanguin cerebral, ca urmare a vasodilatației cerebrale pe care o provoacă. Acest efect nu are aceeași intensitate pentru toate anestezicele inhalatorii și este autolimitat în timp. Astfel, fluxul sanguin cerebral se normalizează după două ore de administrare a halotanului.

Anestezicele generale volatile au tendința de a scădea necesitățile metabolice de oxigen la nivel cerebral, cea mai accentuată reducere observându-se la *izofluran*. În plus, se constată un efect protector mai puternic față de ischemia cerebrală comparativ cu halotanul. *Izofluranul* și *desfluranul* se pare că posedă o curbă de relație mai avantajoasă între necesitățile metabolice cerebrale în oxigen și fluxul sanguin cerebral, explicată printr-o creștere mai puțin accentuată a fluxului sanguin la creșterea PaCO_2 .

În cazul scăderii complianței intracraniene creșterea fluxului sanguin cerebral, ca urmare a acțiunii anestezicelor inhalatorii, se însoțește de creșterea atât a volumului sanguin cerebral, cât și a presiunii intracraniene. De asemenea, ele pot altera temporar mecanismele care controlează producerea și drenajul lichidului cefalorahidian.

În prezența unei hipocapnii moderate, *izofluranul* determină creșteri mai puțin periculoase ale presiunii intracraniene, comparativ cu *enfluranul* sau cu halotanul.

Enfluranul este singurul anestezic inhalator care posedă capacitatea de a genera electroencefalografic complexe vârf-undă (asemănătoare cu cele din epilepsie), fapt accentuat de hipocapnie.

Anestezicele inhalatorii determină reducerea amplitudinii și creșterii timpului de latență a potențialelor evocate, înregistrate la nivelul componentelor somatosenzoriale corticale.

Efecte respiratorii. Anestezicele inhalatorii provoacă scăderea dependentă de doză a ventilației pulmonare, cu creșterea PaCO_2 . Scăderile volumului curent sunt doar parțial compensate prin creșterea frecvenței respirațiilor, astfel că ventilația alveolară este redusă.

Administrarea asociată a anestezicelor volatile și a protoxidului de azot determină, pentru aceeași valoare a MAC (concentrației minime alveolare), o creștere mai mică a PaCO_2 , comparativ cu administrarea unimomentană a anestezicului volatil.

Anestezicele volatile au acțiune deprimantă asupra funcției musculaturii în mișcările respiratorii în cursul unei anestezii profunde. La fiecare mișcare inspiratorie apare o deprimare a spațiilor intercostale și o bombare a abdomenului.

Administrarea anestezicelor inhalatorii deprimă, dependent de doza utilizată, mecanismele de control ale ventilației. Astfel, chiar concentrațiile subanestezice, de

O MAC provoacă o scădere a ventilației pulmonare care este suficientă pentru a se constata apariția hipokemiei. Asistarea respirației făcută în scopul îndurării hipoxemiei, poate determina supraîncălzirea respirațiilor spontane, dacă determină o scădere a PaCO_2 , cu mai mult de 5 mm Hg.

Majoritatea *anestezicelor inhalatorii* provoacă scăderea rezistenței în căile respiratorii ca urmare a creșterii calibrului acestora prin bronhodilatație. Dintr-ele *halotamul* pare a avea cel mai pronunțat efect bronhodilatator fiind preferat la bolnavii cu astm.

Anestezicele volatile se pare că nu influențează raportul ventilație/perfuzie la nivelul alveolelor pulmonare îndepărtându-se astfel riscul de apariție a vasoconstricției pulmonare hipoxice.

Efecte cardiovasculare. *Anestezicele volatile* determină scăderea tensiunii arteriale dependentă de doză și de substanța administrată. Diminuarea tensiunii arteriale este rezultatul scăderii debitului cardiac (*halotam enfluram*) sau al vasodilatației periferice (*izofluran*).

Prostotulul de azot provoacă o reacție simpatometică moderată, manifestată prin creșterea rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare și prin scăderea tensiunii arteriale determinată de *anestezicele volatile* (efect benefic în cazul asocierii). Administrarea asociată a *prostotulului de azot* și a *analgeticeor opiacee* poate duce la scăderea tensiunii arteriale și a debitului cardiac.

Debitul cardiac și contractivitatea miocardică (inotropismul) sunt deprimare moderat acest efect fiind accentuat de administrarea asociată a *blocaților canalelor de calciu* sau a *blocaților receptorilor beta-adrenergici*. Distribuția debitului cardiac la nivelul diverselor organe suferă modificări astfel se constată creșterea fluxului sanguin cerebral (*halotam*) a mușchilor scheletici (*izofluran*) și a pielii în timp ce fluxul sanguin renal, gastrointestinal și hepatic scade.

Funcția cronotropă este moderat influențată de *anestezicele volatile* ca urmare a efectului depresor direct asupra nodulului sinusal. În cazul *izofluranului* se constată o creștere a frecvenței cardiace probabil datorită reacției baroreceptorilor față de scăderea presiunii arteriale. Dinpovră, în cursul anesteziei generale cu *halotam* nu se constată decât o modificare minimă a frecvenței cardiace la scăderea tensiunii arteriale datorată, probabil, alegerii activității baroreceptorilor.

Halotamul posedă cele mai accentuate proprietăți proaritmogene ca urmare a capacității sale de a crește concentrația plasmatică de *adrenalină*. *Enfluranul* și mai ales *izofluranul* provoacă mai rar aritmii.

Circulația coronariană poate fi influențată de administrarea *anestezicelor volatile* ca urmare a perturbării raportului dintre fluxul sanguin coronarian și necesitățile de oxigen ale miocardului. Astfel *izofluranul* produce în condiții de reducere a presiunii de perfuzie coronariană vasodilatația arterialelor care rigid miocardul putând să apară fenomenul de furt sanguin în zonele în care există stenoză arterială de natură aterosclerotică. În acest fel crește riscul de instalare a infarctului miocardic deoarece coronariile stenozate sunt rigide (ca urmare a existenței plăcilor de aterom), fapt ce conduce la devierea sangelui prin coronariile neafectate.

Efecte asupra aparatului genito-urinar. Inate *anestezicele volatile* determină scăderea fluxului sanguin a ratei de filtrare glomerulară și diurezis.

Anestezicele volatile provoacă relaxarea musculaturii uterine, favorizând pierderea sanguină în intervențiile chirurgicale ginecologice. De asemenea, ele mențin o bună barieră placentară, exercitând efecte deprimante cardiorespiratorii asupra fătului.

Efecte asupra musculaturii striate. La acest nivel anestezicele volatile au propriu-zis relaxante neuromusculare și potențiază efectul curarizantelor antidepolarizante în ordinea izofluran > enfluran > halotan > provocat de azot.

Reprezentanți.

Etanol etilic. După cum s-a menționat, actualmente nu se mai utilizează ca anestezic.

Halotanul (Narcotan[®] Fluothane[®]) este o hidrocarbură halogenată cu aspect de lichid uleos, neinflamabilă, neexplozibilă, lipsită de efecte iritante respiratorii asupra etanolului etilic.

Din punct de vedere al potenței anestezice, halotanul este un anestezic cu potență medie (concentrația alveolară minimă = 0,77%).

Inducția și revenirea din narcota cu halotan sunt rapide și plăcute. În schimb, analgezia și relaxarea musculaturii striate sunt slabe, iar reflexele viscerele sunt în mare parte conservate. Pentru creșterea confortului anestezic, este necesară asocierea de analgetice mai puternice (opioide). Nefacunele neuromusculare antidepolarizante și atropina (pentru îndepărtarea riscului de deprimare cardiacă, indusă prin mecanisme vagale), ca și infiltrarea mezenterică cu anestezic locale de tipul procainei sau lidocainei (pentru suprimarea reflexelor peritoneale).

Halotanul determină deprimarea moderată a respirației prin scăderea sensibilității centrului respirator la variațiile PaO_2 (necesită asistarea respirației sau chiar ventilație mecanică), exercită efect bronhodilatator neprevăzut și nu irită arborele traheobronșic. După cum s-a afirmat anterior, halotanul poate fi folosit cu succes în anestezie la femeile cu astm bronșic, astm uterin.

La nivel cardiovascular, halotanul provoacă o deprimare moderată, cu scăderea contractilității, a debitului cardiac și frecvenței cardiace. Riscul de apariție a aritmiilor ectopice este destul de mare deoarece halotanul crește nivelul plasmatic al catecolaminelor și sensibilizează miocardul la acțiunea acestora.

Halotanul determină scăderea diurezei și acumularea ionilor de sodiu ca urmare a scăderii filtrării glomerulare și creșterii secreției de hormon antidiuretic. Din acest motiv, este uneori necesară administrarea postoperatorie de furosemid.

Întrucât suprimă contractilitatea miometrului și există risc crescut de sângerare abundentă intra- și postoperatorie, este contraindicat în operațiile cezariene.

La nivel hepatic, halotanul determină rar (1/10 000-1/35 000 cazuri) hepatită halotanică manifestată prin icter intens, necroză hepatică, febră, greață, vomă și deces în 30-60% din cazuri. Mecanismul de apariție al acestei suferințe hepatice nu este încă elucidat, dar se presupune intervenția unui mecanism imunologic, de sensibilizare a hepatocitelor la acțiunea halotanului. Din cauza acestui fapt, se recomandă ca repetarea narcotei cu halotan să fie (dacă este posibil) evitată.

O altă reacție adversă foarte rară este hipertermia malignă, care se manifestă prin creșterea marcată a temperaturii corporale și prin rigiditatea musculaturii striate. Mecanismul acestei reacții adverse este necunoscut, hănuindu-se a fi vorba de o legare anormală a ionilor de calciu la nivel muscular.

Enfluranul - este un eter halogenat, neinflamabil, neexploziv cu potență anestezică mai mică decât cea a *halotamului* (concentrația alveolară minimă = 1,68%) și proprietăți asemănătoare.

Comparativ cu *halotamul* revenirea din narcoza cu *enfluran* este mai rapidă și determină o mai bună relaxare a musculaturii striate. Analgezia provocată de *enfluran* este bună, asigurând astfel protecție antișoc, iar intubația oro-traheală poate fi făcută fără administrarea curarelor.

Narcoza cu *enfluran* necesită asistarea respirației deoarece efectul deprimant asupra centrului respirator este mai accentuat, comparativ cu cel al *halotamului*.

Se utilizează în asociere cu oxigenul sau amestecul oxigen + protoxid de azot.

La nivel cardiovascular, acțiunea deprimantă a *enfluranului* este mai redusă, iar riscul de aritmii este mult mai scăzut, față de *halotan*, deoarece nu sensibilizează miocardul la catecolamine.

Enfluranul nu determină reacții toxice hepatice și renale. Reducerea fluxului sanguin renal, a ratei de filtrare glomerulară și a diurezei sunt similare cu cele înregistrate în cazul celorlalte anestezice inhalatorii și sunt rapid reversibile după suprimarea administrării *enfluranului*.

Enfluranul este relativ contraindicat la pacienții cu antecedente convulsivante sau cu anomalii cunoscute ale traseelor EEG.

Izofluranul este un izomer al *enfluranului* cu proprietăți asemănătoare. Are o potență anestezică medie (concentrația alveolară minimă = 1,15%).

Relaxarea musculară produsă de *izofluran* este bună, permițând folosirea unor doze minime de curare.

Izofluranul crește debitul sanguin cerebral, presunea lichidului cefalorahidian și tensiunea intracraniană, fiind din acest motiv relativ contraindicat în neurochirurgie.

La nivel cardiovascular deprimarea miocardică este minoră, totuși, tensiunea arterială scade progresiv ca urmare a vasodilatației dependente de doză. Frecvența cardiacă se mărește, datorită intervenției baroreceptorilor la stimulul reprezentat de scăderea tensiunii arteriale. *Izofluranul* nu sensibilizează miocardul la catecolamine. Datorită acestor proprietăți, *izofluranul* se indică la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare sau la cei supuși tratamentului cu *blocanți de calciu* sau *beta-blocanți*.

Toxicitatea hepatică și cea renală a *izofluranului* sunt reduse.

Metoxifluranul este un eter halogenat cu potență anestezică foarte mare (concentrația alveolară minimă = 0,16%).

Revenirea din narcoza cu *metoxifluran* este lentă, deoarece substanța este foarte liposolubilă.

Analgezia și relaxarea musculaturii striate sunt bune.

Metoxifluranul nu relaxează semnificativ miometrul și nu inhibă contractilitatea acestuia, fiind folosit și în operații cezariene sau intervențiile chirurgicale din cursul sarcinii.

Se folosește pentru sanarea cavității bucale sub narcoză, prepararea dinților sub protezele dentare fixe la persoanele cu hipersensibilitate.

Deprimarea miocardică este moderată și se manifestă prin scăderea contractilității și a debitului cardiac, bradicardie și hipotensiune arterială dependentă de doză.

Metoxifluranul sensibilizează puțin miocardul la catecolamine

Toxicitatea *metoxifluranului* este reprezentată de nefrită *metoxifluranică* datorită ca urmare a eliminării pe cale renală a fluorului anorganic, rezultat în urma metabolizării hepatice a substanței. Din acest motiv, *metoxifluranul* este scos din uz în majoritatea țărilor.

Desfluranul este un substituent fluorinat al *izofluranului*, care se prezintă ca un lichid volatil neinflamabil, necorosiv pentru metale.

Solubilitatea în sânge a *desfluranului* este redusă, fapt care determină o potență mai mică (concentrația alveolară minimă =6) față de *izofluran*.

Desfluranul asigură narcoză care poate fi controlată precis, permițând inducția și revenirea rapidă din starea de narcoză (la aproximativ 5 minute după suprimarea administrării). La ruză anestezia generală este indusă prin administrarea unui amestec *intervenient*, continuându-se cu administrarea *desfluranului*, după realizarea intubației orotraheale.

La nivel cardiocirculator *desfluranul* determină scăderea gradată a tensiunii sanguine, ca urmare a scăderii rezistenței vasculare sistemice.

Debitul cardiac nu este modificat, chiar la concentrații mari de *desfluran*.

Frecvența cardiacă tinde să crească, mai ales, în cursul inducției anestezice și se poate însoți de o creștere tranzitorie a tensiunii arteriale, ca urmare a creșterii concentrației plasmatice a *catecolaminelor endogene*.

Desfluranul asigură fluxul sanguin miocardic, renal, mezenteric și cerebral, în timp ce fluxul sanguin hepatic este diminuat. Spre deosebire de *izofluran*, *desfluranul* nu determină fenomen de „furt” coronarian ca urmare a dilatării coronarelor mediate de procesul de ateroscleroză și a devierii sangelui din zonele ischemice către teritoriile oportune, din acest motiv este îndepărtat riscul apariției infarctului miocardic.

Deprimarea respiratorie produsă de către *desfluran* este accentuată, fiind necesară asistarea acesteia. La concentrații mai mari de 6% *desfluranul* poate provoca laringospasm, iritație traheobronșică, tuse sau chiar suprimarea respirației spontane.

La nivelul sistemului nervos central, *desfluranul* produce scăderea rezistenței vasculare cerebrale și a ratei metabolice de utilizare a oxigenului la nivel cerebral, cu toate acestea, mecanismul de autoreglare a circulației cerebrale este conservat, permițând realizarea vasodilației cerebrale, determinată de creșterea $PaCO_2$. În cursul anesteziei cu *desfluran* se constată, de asemenea, o creștere a tensiunii intracraniene.

La nivelul musculaturii striate, *desfluranul* provoacă efect relaxant, permițând intubația orotraheală și potențează acțiunea *curarizantelor antidepolarizante*.

Desfluranul este puțin metabolizat (doar 0,02% este transformat în trifluoracetat), fiind eliminat practic nemodificat pe cale pulmonară și renală.

Sevofluranul - este un lichid volatil neinflamabil, neiritant, cu concentrația alveolară minimă egală cu 2.

Inducția și revenirea din narcoză cu *sevofluran* sunt rapide, datorită solubilității reduse a gazului inhalat în sânge și țesuturi, analgezia este bună, iar relaxarea musculară permite intubația orotraheală, fără asocieri cu *blocație neuromusculară* (la concentrația alveolară minimă=2).

Spre deosebire de *desfluran*, *sevofluranul* este metabolizat hepatic în concentrație de aproximativ 3% (se formează hexametil izopropanol), cu eliminare de fluor anorganic pe cale renală (cu toate acestea, nu se constată apariția afectării renale caracteristice *metoxiflurumului*).

Protoxidul de azot (oxidul nitric) este un gaz incolor, inodor, neinflamabil și neexplosibil, cu potență anestezică mică (concentrația alveolară minimă = 105%), datorită solubilității reduse în sânge (coeficientul de partiție gaz-sânge este de 0,47 la 37°C). Traversând membrana alveolo-capilară, *protoxidul de azot* este dizolvat în plasmă, nu se combină cu hemoglobina și se elimină pu monar, având flux și reflux rapid.

Inducția și revenirea din narcroză sunt rapide și plăcute (cu cât concentrația este mai mare, cu atât inducția este mai rapidă); analgezia provocată de *protoxidul de azot* este bună la concentrații mai mari de 50% în aerul respirat, în schimb reflect viteza este în mare măsură păstrată, relaxarea musculară fiind minimă.

La nivel cerebral, *protoxidul de azot* determină creșterea presiunii și a volumului sanguin cerebral (trebuie evitat în intervențiile neurochirurgicale).

Efectele cardiocirculatorii și respiratorii induse de *protoxidul de azot* sunt minime, preparatul asigurând o bună stabilitate hemodinamică și permițând respirația spontană. Totuși este necesară măsurarea prin pulsioximetrie a saturației în oxigen a hemoglobinei pentru asigurarea unei anestezii corecte, deoarece există risc de hipoxie difuzională, cu hipoxemie postoperatorie.

Indicațiile *protoxidului de azot* vizează suplimentarea anesteziei induse cu alte narcotice inhalatorii, cum ar fi *halotanul*, *izofluranul* sau *enfluranul* pentru a scădea concentrațiile acestora din urmă, evitându-se astfel deprimarea cardiocirculatorie, intervențiile chirurgicale în regiunea maxilofacială și cavitatea bucală.

Asocierea cu *halotanul* poate determina creșterea fluxului sanguin cerebral și scăderea fluxului sanguin hepatic și splahnic, fără modificarea semnificativă a tensiunii arteriale. Această asociere îndepărtează riscul de sensibilizare a miocardului la catecolamine, aceluși confort operator obținându-se prin administrarea unor concentrații mai mici de *halotan*.

Ciclopropanul este un gaz anestezic explosibil, scos din uz din acest motiv la ora actuală.

Ciclopropanul prezintă risc mare de generare a aritmilor și de suprasolicitare a cordului, datorită faptului că determină stimulare simpato-adrenergică. La aceste inconveniente se adaugă frecvența mare a vomii și, uneori, a hipotensiunii arteriale în perioada postoperatorie.

Indicații: intervenții chirurgicale în regiunea maxilofacială de durată scurtă în condiții spitalicești și de ambulatoriu, la pacienți cu boală pulmonară ale ficatului și diabet zaharat.

ANESTEZICELE GENERALE INTRAVENOASE

În cadrul acestei categorii de anestezice intră un număr mare de substanțe aparținând mai multor clase medicamentoase (*barbiturice* cu durată de acțiune ultra-

scurtă: benzodiazepine, butirfenone, ketamină, etomidat, propofol, care sunt utilizate pentru a obține una sau mai multe cerințe ale anesteziei generale: analgezie, hipnoză, relaxare musculară sau absența reflexelor viscerele.

Anestezicele generale intravenoase

Preparatele pentru anestezie neinhalație se administrează parenteral (intravenos (rarori enteral)).

Clasificarea anestezicelor generale intravenoase (după durata acțiunii)

1. *Cu durată de acțiune scurtă (până la 15 minute):* propanidid, ketamină, metohexital, propofol.
2. *Cu durată de acțiune medie (20-30 minute):* tiopental de sodiu, hexobarbital.
3. *Cu durată de acțiune durabilă (60-90 minute):* oxibutirat de sodiu.

Barbituricele cu durată de acțiune ultracurtă (tiobarbiturice). Tiobarbituricele determină o anestezie de scurtă durată, fiind indicate în inducția anestezică, în intervenții chirurgicale de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară și în cadrul *tehnicii de anestezie echilibrată*, în care se asociază anticolinergice, blocanți neuromusculare, analgetice opiacee, neuroleptice și anestezice inhalatorii.

După administrarea intravenoasă a acestor substanțe, pierderea stării de conștiință apare după 20-30 de secunde, inducția și revenirea din narcoză fiind plăcute. Relaxarea musculară este slabă, iar respirația este deprimată (prin scăderea sensibilității centrului respirator la variațiile CO_2 și la hipoxie). Volumul curent este redus și, cu toată creșterea ușoară a frecvenței respiratorii, se constată o scădere a m.n.v. volumului respirator.

Narcoza superficială cu tiobarbiturice poate determina tuse, laringospasm sau bronhospasm și perceperea acută a durerii, fenomene care cedează odată cu creșterea dozelor administrate.

La doze terapeutice, tiobarbituricele produc doar o scădere tranzitorie a tensiunii arteriale și a debitului cardiac, cu revenire la normal. În scurt timp după administrarea intravenoasă. Totuși, în cazul prezenței hipovolemiei, hemoragiilor, infecțiilor severe cu toxemie sau al administrării rapide, poate apărea deprimare marcată cardio-circulatorie, care se exprimă prin hipotensiune marcată și scăderea periculoasă a debitului cardiac.

Fluxul sanguin cerebral și rata metabolică de utilizare a oxigenului la nivel neuronal sunt reduse de tiobarbiturice (utile în caz de convulsii); se constată, de asemenea, scăderea marcată a presiunii intracraniene. Înregistrarea EEG arată o scădere a activității electrice neuronale.

La nivel renal și hepatic, deprimarea funcțională este tranzitorie și de importanță minoră.

În condiții de graviditate, tiobarbituricele produc relaxare uterină modestă, însă traversează bariera fetoplacentară și pot provoca depresie cardiorespiratorie la nou-născut.

Cele mai utilizate barbiturice cu durată de acțiune ultracurtă (10-30 de minute) sunt tiopentalul sodic și metohexitalul sodic.

tiopentalul sodic se administrează intravenos lent (în 10-20 secunde), sub formă de soluție 2,5%

Administrarea prea rapidă poate fi însoțită de apnee și hipotensiune, iar administrarea prea lentă, de fenomene excitatorii

Revenirea din narcoză cu *tiopental sodic* se realizează rapid (20-30 minute) și este plăcută. Ea se datorează unei redistribuiri a barbituricului din sistemul nervos central în țesuturile mai slab vascularizate (țesut adipos, muscular), cu scăderea concentrației acestuia în creier

Tiopentalul sodic este contraindicat în caz de alergii la barbiturice, în astm (poate provoca bronhospasm) și în porfirie acută intermitentă (poate determina demielinizarea accelerată a nervilor periferici și cranieni, provocând durere, slăbiciune musculară și paralizii diverse).

Contraindicațiile relative vizează hipotensiunea arterială, stări de șoc (în special cel hemoragic, cu anemie acută severă), hipotirozism, insuficiență corticosuprarenală cronică și insuficiență cardiacă severă

Administrarea paravenoasă a *tiopentalului sodic* poate provoca durere sau necroză tisulară. Administrarea intraarterială determină endarterită, durere locală intensă și tromboză arterială, care necesită administrarea locală de anestezice locale și heparină.

Metohexitalul sodic prezintă ca avantaje revenirea mai rapidă a stării de conștiință (5-10 minute) și o potență mai mare, comparativ cu *tiopentalul sodic*

Pentru inducția anestezică, *metohexitalul sodic* se administrează injectabil i.v., 50-120 mg, sub formă de soluție 1%. Pentru menținerea anesteziei se recomandă administrarea de bolusuri de 20-40 mg i.v. sau se administrează sub formă de perfuzie continuă cu soluție 0,2%.

Metohexitalul sodic prezintă risc mai mare de apariție a laringospasmului și tusei în timpul inducției

Benzodiazepinele. Spre deosebire de anestezicele barbiturice intravenoase benzodiazepinele prezintă un debut mai lent al efectului anestezic și determină amnezie retrogradă. Suplimentar, ele induc efecte sedativ și anxiolitic

La nivel cardiocirculator benzodiazepinele determină efecte deprimante slabe, cu scăderea ușoară a tensiunii arteriale, rezistenței vasculare periferice și a debitului cardiac și creșterea moderată a frecvenței cardiace. Efectele deprimante cardiovasculare sunt potențate de asocierea cu analgezicele opiacee

Benzodiazepinele determină depresia moderată a răspunsului centrului respirator la hipoxie și la variațiile CO_2 . Aceasta poate fi accentuată de asocierea analgezicelor opiacee (atac analgezic)

Administrarea intravenoasă rapidă a benzodiazepinelor poate determina apnee, fapt ce impune asistarea respirației

Benzodiazepinele utilizate cel mai frecvent în anestezii de scurtă durată sau pentru ca modificate preanestezică sunt diazepamul, midazolamul și lorazepamul

În preanestezie cel mai frecvent se apelează la administrarea de diazepam sau midazolam, pe cale intravenoasă, cu 15-60 de minute înaintea intervenției chirurgicale.

Midazolamul prezintă un debut mai rapid al efectului și un timp de înjumătățire mai scurt ($T_{1/2} = 2-4$ ore), față de celelalte *benzodiazepine* utilizate în cursul anesteziei generale.

Antagonizarea efectelor tuturor structurilor benzodiazepinice se realizează cu ajutorul *flumazenilului*, administrat injectabil i.v.

Benzodiazepinele se utilizează în general ca premedicație, în intervențiile de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară și analgezie (endoscopia, cardioversie electrică, cateterism cardiac, manevre chirurgicale minore) sau în cursul anesteziei echilibrate (*balanced anesthesia*).

Dozele utilizate în cazul administrării intravenoase sunt 0,1-0,2 mg/kg corp (5-10 mg) *diazepam*, 0,07-0,2 mg/kg corp *midazolam* (sau 2-5 mcg/kg corp/min *midazolam* în perfuzie intravenoasă) și 0,04 mg/kg corp (1-2 mg) *lorazepam*.

Asocierea droperidol-analgezice opiacee. Induce fenomenul cunoscut sub denumirea de „*neuroleptanalgezie*” care se caracterizează printr-o stare de liniște, indiferență și deprimare marcată a activității motorii, la care se adaugă analgezia puternică. Efectele asocierii se mențin aproximativ 30 minute. Administrarea asociată de *protoxid de azot* în concentrație de 60-65% duce la realizarea „*neuroleptanalgeziei*”.

La nivelul aparatului cardiovascular, asocierea *droperidol-analgezice opiacee* determină o deprimare moderată, manifestată prin hipotensiune (datorată efectului alfa-blocant al *droperidolului*, și bradicardie (ca urmare a efectului parasimpatic slab, generat de *fentanil* sau substanțelor înrudite). Combaterea bradicardiei indusă de *fentanil* se realizează prin administrarea intravenoasă de *atropină*, *glicopirilat* sau *efedrină*.

Asocierea droperidol-fentanil nu sensibilizează cordul la catecolamine, aritmiile apărând rar în această circumstanță.

Spre deosebire de influențele slabe asupra funcției cardiocirculatorii această asociere provoacă depresia marcată a funcției respiratorii, impunând administrarea de oxigen și asistarea sau controlul respirației.

Asocierea dintre *neuroleptice* (*droperidol*) și *analgezicele opiacee* se indică în preanestezie.

Pentru inducția anestezică se administrează 0,25 mg/kg corp *droperidol* + 0,005 mg/kg corp *fentanil*, manevră riscantă înainte de intubația traheei și controlarea ventilației.

În cursul tehnicii de anestezie echilibrată, pentru menținerea analgeziei se administrează 0,05-0,2 mg *fentanil* la intervale de 10-15 minute, în funcție de frecvența cardiacă, tensiune arterială și reactivitate.

Neuroleptanalgezia și *neuroleptanestezia* pot fi aplicate în siguranță la vârstnici, persoane debilitate sau cu afecțiuni severe.

Se recomandă administrarea cu prudență a acestei asocieri la hipovolemici.

Sufentanilul este cel mai potent *analgezic opiaceic* care poate fi utilizat în cursul *neuroleptanalgeziei* (activitate de 5-10 ori mai mare decât a *fentanilului*) acesta permițând și un control hemodinamic mai bun decât *fentanilul*.

Timpul de înjumătățire al *sufentanilului* (142 minute) este mai scurt decât al *fentanilului*.

Indicațiile *sufentanilului* sunt similare

Este utilizat în doză de 1-25-1 mcg/kg corp. adm. nistrală intravenos, în inducția anestezică, apoi se continuă cu 0,1-0,25 mcg/kg corp. la intervale de 15 minute, pentru menținerea anesteziei, în asocieri cu *protaxol de azin* în concentrație de 50-60%.

Alfentanilul determină analgezie sedare și stabilitate hemodinamică. El permite intubația orotraheală, fără asocierea *hircantelor neuromusculare*.

Alfentanilul are un timp de înjumătățire de 100 de minute și posedă o durată de acțiune de aproximativ 10 minute.

În inducția anestezică, *alfentanilul* se adm. nistrează în doză de 125-250 mcg/kg, intravenos, în asocieri cu *protaxol de azin*.

Menținerea analgeziei se realizează prin bolusuri intravenoase intermitente de *alfentanil* (0,15-0,3 mg sau 0,5-1,5 mcg/kg minut), administrate la intervale de 10-15 minute.

Pentru pacienții ventilați mecanic, dozele sunt de 20-50 mcg/kg, apoi perfuzia continuă cu doze cuprinse între 5-15 mcg/kg.

Ketamina provoacă un efect deprimant particular asupra sistemului nervos central, cunoscut sub denumirea de „anestezie disociativă” și manifestat prin sedare, amnezie, analgezie marcată și perturbarea percepțiilor vizuale și auditive. Aceste efecte apar la 15-30 de secunde după administrarea intravenoasă. După administrarea dozei de inducție, starea de inconștiență se menține 10-15 minute, analgezia se păstrează aproximativ 40 de minute, iar amnezia persistă între 1-2 ore.

Mecanismul de acțiune al *ketaminei* este insuficient cunoscut. Se consideră că ea interacționează în manieră antagonistă la nivelul receptorilor muscarinici din sistemul nervos central, ca agonist al receptorilor opiaceici (analgezia este determinată de interacțiunea cu receptorii μ , iar distonia, de interacțiunea cu receptorii σ) și ca antagonist al receptorilor NMDA (N-metil-aspartat), care sunt stimulați de aminoacizii cu rol excitator la nivelul sistemului nervos central (glutamat, aspartat).

La nivel cardiovascular, *ketamina* determină tahicardie, creșterea debitului cardiac și a tensiunii arteriale (cu până la 25%), ca urmare a stimulării simpatiche centrale cu eliberare de *catecolamine* în circulație.

Respirația nu este influențată de administrarea intravenoasă a *ketaminei*, iar reflexul de tuse și bronhospasmul sunt abolite. rezistența vasculară pulmonară nu este modificată, ca și vasoconstricția hipoxică pulmonară.

Ketamina determină creșterea fluxului sanguin cerebral precum și a presiunii intracraniene și intraoculare.

Este indicată în intervenții chirurgicale de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară (tonusul muscular este crescut de acest medicament), în inducerea anesteziei la bolnavi hipovolemici sau hipotensivi și la persoanele cu astm bronșic (împiedică bronhospasmul și produce bronhodilatație ușoară).

Dozele uzuale de *ketamină* pentru inducția anestezică sunt de 1-4,5 mg/kg corp. intravenos și 6-13 mg/kg corp. intramuscular. Pentru menținerea anesteziei, se administrează sub formă de microperfuzii, în doze de 0,1-0,5 mg/kg corp. în funcție de răspunsul pacientului.

Principalele *efecte adverse* sunt reprezentate de tulburările psihice postoperatorii, care se manifestă sub forma stărilor delirante, a confuziei, halucinațiilor, tulburărilor de comportament etc. Ele durează câteva ore și sunt favorizate de stimularea auditivă sau vizuală, care vor trebui evitate postoperator. Pentru diminuarea acestor fenomene, se indică administrarea intr- sau postoperatorie de *benzodiazepine* sau *barbiturice*.

Etiomidatul este un hipnotic barbituric cu durată de acțiune ultrascurtă, lipsit de efecte analgezice. Somnul apare după 1-5 minute de la administrarea intravenoasă a 0,2-0,3 mg/kg corp (intr-un interval de 30-60 sec), iar deprimarea cardiorespiratorie este minimă.

Etiomidatul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, doar 2% din doza administrată fiind eliminată, sub formă nemodificată, pe cale renală.

Se indică în inducția anestezică, la bolnavi hipovoemici (ca alternativă pentru *ketamină*), apoi se continuă cu administrarea de *analgezice opiacee* și *blocați neuro-musculare* sau cu *anestezice inhalatorii* cu potență mare (*izofluran*, *sevofluran*).

Deoarece administrarea de *etiomidat* poate provoca contracturi ale musculaturii striate și mișcări involuntare, se recomandă asocierea de *benzodiazepine* administrate intravenos. Alte efecte adverse mai importante sunt greață, vomă, durere la locul administrării, rar apnee și hipotensiune moderată.

Propofolul este un anestezic intravenos cu potență marcată, care determină extrem de rapid somn narcotic de scurtă durată (la fel ca *barbituricele*).

Timpu de înjumătățire al *propofolului* este de 2-3 ore, el fiind metabolizat în mare parte hepatic și eliminat renal. Aproximativ 0,1% se elimină nemodificat prin urină.

La nivel cardiovascular *propofolul* determină scăderea tensiunii arteriale ca urmare a scăderii marcate a rezistenței vasculare periferice, fiind contraindicat la pacienți cu valori tensionale mici. Riscul aritmiilor cardiace și deprimării contractilității miocardice este redus.

Propofolul determină reducerea fluxului sanguin cerebral, a metabolismului cerebral și a presiunii intracraniene, fiind indicat în intervențiile neurochirurgicale.

Propofolul determină depresie respiratorie importantă, cu apnee în aproximativ 30 de secunde de la administrarea intravenoasă. Se constată, de asemenea, reducerea volumului curent, minut-volumului respirator și capacității reziduale funcționale, motive pentru care este obligatorie supravegherea respirației.

Se indică în inducția anestezică și în menținerea anesteziei. Aceleași doze de 1-2 mg/kg corp, administrate în perfuzie, se recomandă pentru realizarea sedării postanestezice, la pacienții care se află sub respirație asistată.

Efectele adverse ale *propofolului* sunt hipotensiune arterială, greață, vomă, cefaleea și mai rar mișcările involuntare și convulsii (cele din urmă, mai ales în inducția rapidă).

UTILIZAREA ANESTEZICELOR GENERALE ÎN STOMATOLOGIE

Anestezicele generale se utilizează pe larg în practica stomatologiei operatorii, iar în unele cazuri și în practica stomatologiei terapeutice și ortopedice.

Intervențiile chirurgicale în condiție spitalicești, la bolnavi cu patologii în regiunea maxilofacială au un șir de particularități principale din care constă într-aceea că anestezicologul nu are posibilitatea de a urmări după profunzimea anesteziei după reflexul pupilar și nu are acces în cavitatea bucală a pacientului. De aceea chiar și cele mai mari și traumatice operații ale chirurgiei maxilofaciale se efectuează mai bine în condițiile anesteziei multicomponente superficiale cu utilizarea narcozei de bază și de inducție cu intubație traheală. Întrucât în intervențiile stomatologice pe larg se utilizează aparatura electrică, radiologică, preferință au preparatele neexplozibile (flonxan, metoxifluran, protoxid de azot, tricloretilen).

În condițiile de ambulator se utilizează anestezia în lăză de analgezic (uneori în asociere cu anestezia locală). Cu acest scop se utilizează substanțele cu acțiune analgezică pronunțată: protoxidul de azot, metoxifluranul, tricloretilenul.

În condițiile de ambulator pregătirea pacientului înainte de narcозă se limitează cu administrarea atropinei astfel atingându-se diminuarea secreției glandelor salivare și bronhiale, blocarea reflexului vagal asupra cordului, profilaxia spasmului bronhial și laringian. În condițiile spitalicești premedicația se realizează ca și în orice clinică chirurgicală.

În stomatologie se folosește și acțiunea topică a preparatelor anestezice. Căterul medicinal se prelucurează cavitățile cariate și canalele radiculare înainte de obturare pentru că preparatul posedă acțiune descantă (se evaporază rapid), antimicrobiană (este „toxic celular”) și slab analgezică (inițiază și înțețește țesuturile, apoi diminuează sensibilitatea de durere).

Eterul în asociere cu anestezicele locale este parte componentă a lăzării Hartman care este folosită pentru analgezia mucoasei bucale, de asemenea, a țesuturilor dentare dure.

Utilizarea și acțiunea locală a cloroformului în asociere cu anestezie consecutivă. Cloroformul este parte componentă a amestecurilor pentru analgezia țesuturilor dentare dure (de exemplu, amestecul analgezic propus de F. Platonov).

Clorretul se folosește pentru analgezie locală în intervenții de scurtă durată (deschiderea absceselor, extracția dinților mobili în parodontoză, dinților de lapte etc.). Pentru analgezia țesuturilor dentare dure clorretul se utilizează rar, deoarece inițial provoacă durere pronunțată. Uneori se întrebuințează ca remediu al terapiei revulsive în nevralgii maxile, erizipel în regiunea maxilofacială.

În stomatologie ketamina se utilizează ca anestezic de inducere în manevrele stomatologice de durată scurtă, care nu necesită miorelaxare cu păstrarea respirației spontane, anestezia de bază în condițiile de miorelaxare deplină și ventilație asistată în operațiile stomatologice de durată lungă.

Hexobarbitalul, tiopentalul, metohexitalul, hidroxiidionul și oxibutiratul de sodiu se utilizează în stomatologia chirurgicală pentru narcoza de inducție.

Particularitățile barbituricelor constau în lipsa deplină a proprietăților analgezice și prezența fazei de hiperreactivitate la excitanții externi. Orice manoperă în ca-

vitătea bucală și faringe în această perioadă este însoțită de reacție de tuse puternică, laringospasm. Intubarea traheei poate cauza bronhospasm și tulburări de ritm cardiac (excluderea reflexului traheocardial). Astfel de pericol persistă la utlizarea barbituricelor în unele procese inflamatorii, acute în regiunea maxilofacială, de exemp u, în caz de flegmon al planșului bucal (flegmonul Ludwig). barbituricele sunt relativ periculoase provoacă apnee de lungă durată, nefavorabilă la astfel de pacienți, amplifică reflexele faringiene și laringiene.

Hidroxidionul posedă capacitatea de a diminua reflexele faringiene și laringiene. Acest preparat este indicat pacienților astmatici cu prezența procesului patologic în regiunea faringelui, laringelui și traheei. Oxibutiratul de sod u se folosește în practica pediatrică, întrucât el se poate utiliza intern.

Propanididul se poate folosi în manevrele stomatologice în condiție de ambulator ca remediu cu acțiune ultrascursă. Se întrebuițează în extracțiile dentare complicate, repositri ale fracturilor și luxațiilor maxilarului, scoaterea fibrelor, iar în stomatologia terapeutică pentru deschiderea camerei pulpare și în alte manopere dureroase. Uneori preparatul cauzează reacții alergice pronunțate cu colaps cardiovascular, de aceea este oportun de a folosi pentru premedicație preparate antistaminice.

În anesteziologia contemporană se asociază de regulă două sau trei preparate anestezice, ceea ce contribuie la înlăturarea fazei de iritare și la declanșarea anesteziei. Avantajul anesteziei combinate constă în posibilitatea diminuării influenței toxice a componentelor amestecului și reducerii efectelor adverse.

Tabelul 32

Preparate anestezice generale

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Forma de prezentare</i>	<i>Modul de administrare</i>
1	Halotan Halothanum	Flacoane, 250 ml	Inhalator 0,5-3% în amestecul inspirat
2	Propanidid Propandidum	Fiole, sol 5%-10 m	Intravenos, câte 0,005-0,01 g/kg
3	Tiopental sodic Thiopentalum natrium	Flacoane de 0,5 și 1 g	Intravenos, câte 0,4-0,8 g
4	Ketamină Ketaminum	Flacoane, sol 1%-20 ml, sol 5%-10 m	Intravenos, soluție de 1% câte 0,002 g/kg intramuscular soluție de 5% câte 0,006 g/kg

7.2. Hipnoticele

Hipnoticele sau somniferele sunt substanțe depriante ale SNC, care în anumite condiții induc, produc sau prelungesc somnul.

Somnul este o stare de repaus a organismului, alternând periodic cu starea de veghe (ritm nyctemeral), manifestată prin modificări ale activității psihice funcțiilor motorii și vegetative. Nivelul stării vigilente este reglat îndeosebi de porțiunea rostrală a formației reticulare (mezencefalică și pontină). Somnul este necesar pentru menținerea sănătății, influențând creșterea la copii, activitatea din starea de veghe

și echilibrul psihofiziologic la toate vârstele. Durata somnului fiziologic variază cu vârsta.

Conform datelor statistice, viața contemporană cu ritmul înalt și solicitări emoționale mari tulburările de somn este buclă în înăncor. Hiposomnia și insomnia de natură neurotică și de altă natură este una din problemele secolului.

Dereglările calitative și cantitative ale somnului se întâlnesc la 20% bolnavi cu diverse patologii somatice, la 34% bolnavi de profil psihoneurologic, la 50-70% de bolnavi cu profil psihiatric. Hiposomnia (insomnia) se întâlnește și la oameni sănătoși după diverse date de la 20 până la 40%. Dacă nu se reușește de a lăuda hiposomnia (insomnia) cu ajutorul reglării regimului de muncă și odihnă, autotrenajului, psihoterapiei și altor metode atunci se recurge la utilizarea hipnoticelor.

Lipsa somnului pe parcursul a 5-7 zile poate duce la halucinații, psihoză și alte incluziv la tulburări somatice (ulcer gastric, infarct de miocard etc.). În patogenia acestor tulburări un rol important lăsa dereglările ritmului biologic (Leasul biologic) care s-a stabilit în procesul evoluției îndelungate. Mecanismul somnului este foarte complex.

Actualmente s-a stabilit că somnul nu este o stare omogenă și în el se evidențiază două faze, care de câteva ori alternează.

1. Somnul cu unde lente sau „sincronizat” (RREM), care se caracterizează prin lucrul sincron al neuronilor corticali cu unde lente și ample pe EEG (caracteristic în 8 ore la omul normal fiind 4-6 cicli de câte circa 90 m nite), ocupând 70-80% din durata somnului. Durata și profunzimea somnului sunt mai mari (stadiul 3 și 4) în prima jumătate a nopții scăzând în a doua jumătate. Profunzimea somnului este exprimată în stadiu. La vârstnici somnul lent pierde din profunzime, crește durata stadiului 1 în detrimentul stadiului 4. Somnul lent este un proces reparativ. În somnul lent sunt de asemenea din nouate procesele metabolice, secreția glandelor endocrine, temperatura corporală, tensiunea arterială și predomina tonusul nervului vag cu creșterea simultană a tonusului muscular, mișcări involuntare a corpului.

2. Somnul cu unde rapide (desincronizat, REM), cu traseu EEG puțin voltat și frecvența 8-12 unde/sec. cu mișcări oculare rapide și frecvente apărând în 3-5 epizode de câte 10-30 minute care se intercalează între ciclurile somnului lent, ocupă în total la adult 20-30% din durata somnului și predomina în a doua jumătate a nopții. În timpul lui sunt plasate visele. Mișcările ce au loc pe EEG sunt caracteristice pentru starea de veghe: mișcările globilor oculari, creșterea tonusului mervajiei simplice, metabolismului, secreției de catecolamine și corticosteroidi, activarea fenomenului vascular și funcției cardiace, scăderea pronunțată a tonusului muscular, lipsa mișcărilor sunt simptome paradoxale în comparație cu altele, de aici și altă denumire a acestui tip de somn paradoxal.

Ritmul multimeral veghe-somn poate fi tulburat în două sensuri, hipersomnia și hiposomnia. Insomnia adevărată este excepțional de rară. Hiposomniile se exprimă sub două aspecte: cantitative (somnul pare insuficient) și calitative (insuficiența cantității recuperatoare cu senzația de indispoziție, oboseală, melancolitate diurnă).

Hipersomniile sunt clasificate după mai multe criterii.

» În funcție de tipul când se manifestă

- a) Hiposomnii *inițiale* sau tulburări de adormire. Se manifestă prin anxietate, excitații emoționale. Bolnavul are nevoie de câteva ore pentru a adormi, apoi revine somnul profund și destul de îndelungat. Acest tip de tulburări este legat de diminuarea funcției sistemului ascendent inhibitor al trunchiului cerebral și predominarea relativă a sistemului activator. În conformitate cu patogenia acestei dereglări de somn, preferință se va da hipnoticelor cu durată scurtă sau medie de acțiune.
- b) Hiposomnii *intermitente* sau somn discontinuu, însoțesc adesea stările depresive. Somnul în acest caz este superficial, agitat cu treziri frecvente. În această formă are loc modificarea raportului dintre somnul lent și rapid în favoarea ultimului. Bolnavul acuză că „toată noaptea s-a învârtit în pat”, că somnul „n-a adus înprospătare”. Evident că în acest caz se vor administra hipnotice cu durată lungă de acțiune, care vor inhiba în timpul fazei somnului rapid.
- c) Hiposomnii *terminale*, sau trezirea precoce, întâlnite la vârstnici cu scleroza vaselor cerebrale. Se caracterizează prin dificultatea adormirii și somn de durată scurtă. În acest tip de hiposomnii bolnavul se trezește peste 2-5 ore și mai mult nu poate adormi („somnul bătrânilor”). Acestor bolnavi sunt indicate hipnoticele cu durată scurtă în timpul trezirii noaptea sau somnifere cu durată lungă de acțiune înainte de somn.
- d) *Inversia ritmului nyctemeral*.
- În funcție de cauze.
- Tulburări de somn *psihogene*, datorate emoțiilor mari și prolongate, stărilor nevrotice.
 - Tulburări *psihotice*, consecutive psihozelor (exemplu: schizofrenie, sindrom manic-depresiv).
 - Tulburări de somn *neurologice*, în afecțiuni cerebrale traumatiche, tumorale etc.
 - Tulburări de somn *simptomatice*, în afecțiuni care produc durere, tuse, diaree, polurie.
 - Tulburări *toxice* ale somnului, prin exces de cafeină, amine de trezire.
- În funcție de durată.
- Hiposomnie *patogenă*, manifestată ocazional la oameni cu somnul bun și datorită unor cauze externe (zgomot, munca în schimburi).
 - Hiposomnie *de scurtă durată*, de câteva săptămâni, determinată de tensiune psihică, suferințe diverse.
 - Hiposomnie *cronică*, de cauze diverse, tulburări psihice, mai ales depresii, abuz de medicamente, somn diurn, durere, tuse, dispnee. Adesea, bolnavii respectivi folosesc de multă vreme hipnotice și prezintă diferite grade de dependență.

Clasificarea hipnoticelor după structura chimică

1. Hipnotice barbiturice: barbital, fenobarbital, amobarbital, butobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital.

II. Hipnotice nebarbiturice:

1. **Benzodiazepinele:** flurazepam, flunitrazepam, n. trazepam, lormetazepam, clotiazepam, brotizolam, temazepam, oxazepam, triazolam, ketazolam, midazolam etc
2. **H -antihistaminicele:** difenhidramină, doxilamină, prometazină, clorpiramină.
3. **Derivații GABA și predecesorii serotoninei:** oxibatul de sodiu, fenibutol, L-triptofanul.
4. **Derivați alifatici:**
 - Alchide clorahidrat.
 - Ureide aciclice: bromisoval, carbromal
5. **Nebenzodiazepinele:**
 - A. Derivați imidazopiridinei: zolpidem.
 - B. Derivați de ciclopirolonă: zopiclonă.
6. **Diverse grupe:**
 - A. Tranchilizantele: d.azepam, clordiazepoxid, clonazepam, lorazepam, medazepam, prazepam etc.
 - B. Sedativele: preparatele de valeriană, Novopasit.
 - C. Neurolepticele: clorpromazină, droperidol etc
 - D. Piperidindionele: glutetimidă, metuprilonă.
 - E. Chinazolonele: metacvalonă.
 - F. Carbamați: meprobamat, etinamat

Pentru practica medicală prezintă interes, de asemenea, clasificarea hipnoticelor după durata acțiunii (tab. 33).

Tabelul 33

Clasificarea hipnoticelor după durata acțiunii

Durata, preparatele	Instalarea efectului	Durata efectului	T _{1/2}
I. Scurtă Brotizolam, triazolam, temazepam, clotiazepam, midazolam, ketazolam, oxazepam, ciclobarbitol, secobarbitol, pentobarbitol, etinamat, zolpidem, zopiclonă, glutetimidă, metuprilonă, bromisoval, carbromal etc.	Rapidă (10-15 min.)	2-5 ore	2-10 ore
II. Medie Lormetazepam, nitrazepam, flunitrazepam, amobarbitol, metacvalonă, difenhidramină, clorpiramină, prometazină, meprobamat, L-triptofan, butobarbitol	20-40 minute	4-7 ore	10-40 ore
III. Lungă Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, barbitol, fenobarbitol.	40-60 minute	8-12 ore	30-90 ore

Hiposomniile se tratează, în funcție de cauze, suferințe subiective și obiective asociate, momentul manifestării, vechime, personalitatea și vârsta bolnavului etc., prin mijloace diverse, psihoterapie, măsuri igienodietetice, medicație simptomatică

(antitusive, antidiareice, analgezice etc.) și în ultimul rând cu hipnocorctive care forțează somnul (barbituricele, ureide scelice, piperidindione, alte grupe considerate hipnotice clasice) sau hipnoinductoare, numite și euhipnotice, care cresc dispoziția pentru somn (unele benzodiazepine).

În general *hipnoticele de primă alegere* sunt benzodiazepinele. Toate celelalte sunt de alternativă. În hiposomnia pasageră, precum s-a menționat mai sus, se pot folosi hipnoinductoare cu durată scurtă. În hiposomnia de scurtă durată aceleași substanțe, eventual administrate intermitent, pentru 2-3 săptămâni. Hiposomnia cronică necesită tratament cauzal.

În principiu, tratamentul începe cu doze mici de hipnotice care se măresc la necesitate. După ce se obține un somn bun se întrerupe administrarea pentru 2-3 zile. Se explică bolnavului riscul dependenței. La vârstnici, dacă sunt necesare medicamente pentru tratamentul insomniei, se vor evita barbituricele și se vor prescrie benzodiazepine.

HIPNOTICELE BARBITURICE

Hipnoticele barbiturice sunt derivați ai acidului barbituric, care este lipsit de efecte hipnotice, însă prin diverse substituții, conduce la compuși cu acțiune hipnotică cu durată variabilă.

Primul barbituric folosit în clinică a fost barbitalul (veronal) introdus în 1903 de către Fisher și Van Mering.

În funcție de doză, barbituricele au acțiune sedativă, hipnotică sau narcotică. Deprimarea SNC are caracter nespecific și se manifestă la nivelul scoarței cerebrale, sistemului limbic, hipotalamusului, talamusului. Chiar la doze mici este deprimat sistemul reticulat activator ascendent. În principiu, barbituricele facilitează și prelungesc efectele inhibitoare centrale ale GABA. La dozele uzuale se fixează pe receptori barbiturici ai complexului de receptori barbituric - benzodiazepină GABA-ergici, inducând modificări conformaționale ce favorizează starea deschisă a canalelor pentru clor, cu hiperpolarizare și inhibiție consecutivă. Dozele mari activează direct canalele de clor.

În plus, barbituricele diminuează acțiunea depolarizantă a glutamatului-neurotransmițător excitator în SNC. La om dozele mici (30-40 mg) exercită acțiune sedativă, anxiolitică. Doze mai mari (50-60 mg) au acțiune anticonvulsivantă. Dozele de 100-200 mg manifestă efect hipnotic. Dozele foarte mari provoacă acțiune anestezică generală. Administrarea intravenoasă a *barbituricelor cu durată de acțiune ultracurtă* determină, la doze de 100-200 mg efecte anestezice. Dozele uzuale de barbiturice nu au acțiune analgezică, putând produce chiar hiperalgezie. Nici dozele ce produc anestezie generală nu blochează răspunsul reflex de durere. De aceea, la bolnavii cu dureri, barbituricele pot fi folosite numai în condițiile administrării concomitente de substanțe analgezice. Asocierea barbituric-analgezic ar potența efectul analgezic.

Barbituricele reduc latența somnului, măresc numărul de treziri nocturne, măresc durata totală a somnului și faza somnului lent. Totodată (cum n-ar fi de paradoxal), reduc stadiul cel mai profund al somnului lent, selectiv inhibă faza somnului

rapid și toate manifestările fiziologice legate de ea. Anume din această cauză este rațional de a utiliza barbituricele în tulburările somnului în întregime, unde evident predomină faza somnului lent. Barbituricele cu durată medie de acțiune se pot indica și în tulburările procesului de adormire. Ele înlătură predominarea sistemului activator al trunchiului cerebral și într-o măsură mai mică influențează asupra structurii somnului (raportul fazelor).

După durata somnului hipnotic, *hipnoticele barbiturice* pot fi împărțite

- cu durată lungă de acțiune (6-8 ore) *fenobarbitalul, mefobarbitalul*
- cu durată medie de acțiune (3-6 ore) *amobarbitalul*
- cu durată scurtă de acțiune (2-3 ore) *ciclobarbitalul, hexobarbitalul, secobarbitalul*

La nivel respirator, *barbituricele* au efect deprimant dependent de doză și de ritmul de administrare. Deprimarea respiratorie este minimă la dozele terapeutice și se datorează scăderii sensibilității centrului respirator la variațiile concentrației plasmatică a CO_2 și la hipoxie.

Dozele terapeutice de *barbiturice* determină la persoanele sănătoase o scădere ușoară a contractilității miocardice, frecvenței cardiace și tensiunii arteriale. În schimb, la pacienții cu insuficiență coronariană sau șoc hipovolemic, poate apărea scăderea periculoasă a tensiunii.

Barbituricele determină scăderea debitului sanguin renal și cerebral.

Absorbția barbituricelor este în general bună. Viteza absorbției este mai mare când se folosesc săruri indice care se dizolvă repede și când administrarea se face pe stomacul gol. Metabolizarea se face în ficat, unde compuși liposolubili sunt transformați în derivați polari, mai puțin liposolubili, care sunt inactivi și se pot elimina renal. Metabolizarea se face în primul rând prin oxidare. Enzimele care intervin în metabolizarea barbituricelor nu sunt specifice.

În insuficiența hepatică metabolizarea barbituricelor se face mai lent, determinând prelungirea acțiunii și creșterea toxicității. Barbituricele influențează funcția enzimelor hepatice. Hipnoticele (cu excepția secobarbitalului) au acțiune *inductoare* asupra enzimelor microzomale și a altor enzime hepatice. Efectul este mai marcat asupra producerii cu timp de înjumătățire lung. Îndeosebi pentru fenobarbital. El se instalează la 2-3 zile de la începerea tratamentului, este maxim la 7-10 zile și se menține un timp după întreruperea acestuia (zile săptămânii). Fenomenul constă în creșterea masei rețicului endoplasmatic neted în hepatocite și a conținutului de enzime: proteine și fosfolipide al acestuia. Crește caracteristic cantitatea de citocrom P_{450} , NADH, citocrom C, reductază, glucuronil transferază, Al S sintetază (enzimă mitocondrială cu rol în sinteza porfirinelor), aldehiddehidrogenază. Consecutiv crește viteza metabolizării hepatice a însuși produșilor barbiturici (autoinducție enzimatică) a unor compuși fiziologici ca și a unor medicamente administrate concomitent.

Fenobarbitalul are anumite particularități privind metabolizarea hepatică și anume crește metabolismul sărurilor biliare și are acțiune coleretică, putând fi folosit în cazuri selecționate de colestază. Întrucât mărește prin inducție enzimatică acțiunea glucuroniltransferazei hepatice și cantitatea de proteină Y (care intervin în conjugare și transportul bil rubinei), este indicat în tratamentul stărilor de hiperbili-

rubinemie, necroză, stare alergică în unele cazuri. Acțiunea directă asupra sistemului nervos este slabă, fiind necesară administrarea unor doze medicamentose.

Barbituricele sunt **indicate** ca:

- **hipnotice** în insomnii și ca premedicație în anestezieologie. În insomnii trebuie administrate în cure scurte, intermitente, pentru a evita dereglarea tipului fiziologic de somn și apariția obișnuinței la acest tip de medicație (toleranță) și a dependenței în insomnii de instalare sau de adormire (cele cu durată scurtă de acțiune) sau în insomnii de menținere (cele cu durată lungă de acțiune). Efectele fac hipnoticele cu durată de acțiune ultracurte care se indică în inducția anesteziei;
- **sedative** în stări de anxietate, agitație sau ca medicație adjuvantă în afecțiuni în care se urmărește sedare (hipertensiune arterială, tulburări digestive, tireotoxicoză, hiperexcitabilitate, sindrom nevrotic) și stări în care sunt de preferat tranchilizanțele. Efectul sedativ este de asemenea util în stările de agitație psihomotorie indusă de medicamente excitante, stimulante psihomotorii, simpatomimetice etc.
- **anticonvulsivante** antiepileptice sau în alte stări convulsive, intoxicații cu excitante centrale, tetanos, eclampsie, epilepsie febrile, hipoxice metabolice, infecțioase etc.

Ca **reacții adverse**, barbituricele pot produce somnolență și diminuarea performanțelor, fenomene care se pot menține câteva ore după trezire. Barbituricele pot provoca, de asemenea, discoordonări motorie, tulburări de gândire, vertij, deprimare respiratorie, pericla, boală, colaps vascular (mai ales în cazul administrării intravenoase la pacienți cu hipovolemie prin hemoragie, deshidratare, arsur, infarct etc.). Acțiunea și instabilitatea sunt în relație cu doza administrată sau în prezența durerii, barbituricele pot provoca o stare confuzională. Tratamentul prelungit duce deseori la dereglarea modelului fiziologic de somn, ca urmare a desincronizării perioadelor circadiene și a scurtării fazelor de somn rapid. La întreruperea medicației survine fenomenul Rebound cu coșmaruri, tulburări psihice și de altfel. Alte reacții adverse sunt de **natură alergică**: dermatită (mai ales erupții morbiliforme), rareori leziuni hepatice (uneori severe). Administrarea la bolnavii cu porfirie hepatică poate declanșa criză severă, până la paralizie și moarte datorită stării simetice psihomotorii, această afecțiune reprezentând o contraindicație absolută. Barbituricele pot provoca potențarea altor deprimante ale SNC (alcool etilic, H₂-antihistaminice etc.).

Administrarea zilnică de barbiturice dezvoltă **toleranță** datorită atât metabolizării mai rapide, cât și mășurării sensibilității neuronale. Efectul hipnotic scade după 1-2 săptămâni de tratament, dozele eficiente crescând progresiv. Sensibilitatea la acțiunea toxică se păstrează în mare măsură. Toleranța este înrăutățită pentru hipnotice, alcool anestezice generale și parțial tranchilizante. Tratamentul îndelungat cu doze mari (400-800 mg zi) provoacă relativ frecvent fenomene de **intoxicație cronică** cu stare confuzială, tulburări afective, nistagmus, diaree, ataxie, hiporeflexie. Bolnavul poate prezenta **dependență** fizică și psihică, sindromul de abstenență fiind uneori grav (mai ales, pentru compuși cu durată scurtă de acțiune) și constă în mo-

Secobarbitalul realizează efect hipnotic de 2-3 ore după administrarea unei doze de 100 mg, pe cale orală. Dozele de 30-50 mg au efect sedativ.

Etaminulul sodic se acumulează în țesutul adipos și se elimină treptat în sânge. Somnul survine rapid (peste 15-20 minute) și durează 3-6 ore. Exerciță efect sedativ, hipnotic, narcotic și anticonvulsiv.

Amobarbitalul are efect hipnotic cu durată de 3-5 ore, instalat la 30 de minute de la administrarea orală a dozei de 100 mg. Efectul sedativ se obține cu doze de 30-50 mg, administrate oral.

Ciclobarbitalul se utilizează numai în componența preparatelor combinate.

Indicații ale hipnoticelor barbiturice

Hipnoticele barbiturice se indică în insomnia de instalare sau de adormire (cele cu durată scurtă de acțiune) sau în insomnia de menținerere (cele cu durată de acțiune mare). Excepție fac *hipnoticele cu durată de acțiune ultrascurtă*, care se indică în inducția anesteziei.

Unele dintre *hipnoticele barbiturice* (în special *fenobarbitalul*) sunt utilizate în tratamentul diverselor tipuri de convulsii epileptice, toxice, febrile, hipoxice, metabolice, infecțioase etc.

HIPNOTICELE BENZODIAZEPINICE

Preparatele acestui grup sunt multe și actualmente populare, manifestă, în primul rând acțiune anxiolitică și în această calitate vor fi studiate în compartimentul respectiv (anxioliticele). Afară de aceasta, multor din ele sunt proprii acțiunile hipnotice, anticonvulsivante, miorelaxante, iar la administrarea intravenoasă a dozelor mari – proprietățile anestezice generale. Acțiunea lor anxiolitică, ca supliment la hipnotică, s-a dovedit a fi foarte benefică, întrucât hiposomnia adesea apare pe fundalul nevrotic (suprasolicitare psihoemoțională, situații de conflict, surmenaj intelectual etc.). Al doilea argument în folosul hipnoticelor din acest grup este influența mai mică, în comparație cu barbituricele, asupra structurii somnului. Înșă opinia care a existat mai înainte despre lipsa deplină a unei astfel de influențe, cum este fenomenul „rebound”, actualmente nu este în vigoare.

Mecanismul acțiunii hipnotice (și a altor efecte) a benzodiazepinelor se realizează prin efect deprimant asupra SNC, prin potențarea acțiunii inhibitorii GABA-ergice și prin creșterea conductanței membranare pentru ioni de Cl⁻, datorită creșterii frecvenței de deschidere a canalelor clorului, crescând electronegativitatea intracelulară. Ca urmare, scade excitabilitatea membranelor și neuronale. Acest tip de efect se înregistrează la doze superioare celor folosite pentru obținerea anxiolizei. Suplimentar, ele posedă efecte sedative și miorelaxante, iar unii compuși posedă efect anticonvulsivant.

GABA (acidul gama-aminobutiric) este mediatorul inhibitor principal în SNC, care îndeplinește această funcție în toate segmentele cerebrale, inclusiv hipotalamus, hipocamp, scoarță, măduva spinării etc. Sunt două tipuri de GABA receptori – GABA_A și GABA_B.

Structura GABA_A-receptorului cu care interacționează GABA este asemănătoare cu structura N colinoreceptorului, însă în centrul GABA_A-receptorului se află

canalul pentru clor. Benzodiazepinele interacționând cu receptorii benzodiazepinici specifici care intră în componența unei subunități a GABA_A -receptorului, sporesc sensibilitatea acestuia la mediator. La activarea GABA_A -receptorului se deschide canalul pentru clor, pătrunderea sporită a ionilor de clor în celulă provoacă creșterea potențialului (hiperpolarizarea) membranar ce conduce la scăderea activității neuronilor în multe segmente ale circuitului. Se presupune că med. alinor inhibitor GABA , de asemenea, serotonina și peptidul „delta-somnului” sunt responsabile de apariția tipului de somn lent.

Compușii benzodiazepinici duc la scăderea latenței somnului, micșorează numărul de treziri nocturne, măresc durata totală a somnului, totodată pentru somnul lent este caracteristică predominarea nivelului superficial, esențial nu influențează somnul rapid. Derivații benzodiazepinici pot fi recomandați pacienților cu adormire dif. cila (mai ales cu anxietate sporită), însă în temei. În tulburările generale de somn și în somnul scurt la bătrâni.

După trezire la folosirea preparatelor cu durată medie și lungă de acțiune rămâne sindromul tipic de postacțiune: astenie musculară, adinamie, starea de oboseală, vertij, ataxie buimăceală, diminuarea performanțelor psihomotorii, scăderea dispoziției și memoriei, somnolență etc. Din această cauză, nitrazepamul, flunitrazepamul și cu atât mai mult diazepamul, fenozepamul și alte preparate cu durată lungă de acțiune nu se recomandă în calitate de hipnotice șoferilor și persoanelor cu profesii asemănătoare.

În tulburările de adormire, de asemenea, în somnul de durată scurtă, în momentul trezirii uneori se folosesc preparatele cu durată scurtă de acțiune (midazolam etc.). Acestea li se dă preferință în necesitatea efectuării tratamentului îndelungat al hiposomniei.

La utilizarea îndelungată a benzodiazepinelor poate evolua treptat toleranță, pericolul potențial de dependență psihică și fizică, sindromul „rebound”. Deosebit de rapid aceste fenomene apar la benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune (midazolam etc.). Probabilitatea acestor complicații la folosirea benzodiazepinelor cu durată medie de acțiune este minimă. De menționat că efectul deprimant al băuturilor alcoolice este aditiv, poate surveni inhibiția respirației.

Nitrazepamul, flunitrazepamul și flumitrazepamul sunt derivați de benzodiazepină înrudiți cu tranchilizantele din aceeași clasă chimică. Au acțiune sedativă și hipnotică rapidă. Hipnoticele benzodiazepinice sunt astăzi preferate datorită faptului că reduc mai puțin somnul paradoxal, re-izând un somn asemănător somnului fiziologic, nu determină inducție enzimatică semnificativă, au toxicitate redusă și determină relativ rar dependență. Provoacă, de asemenea, relaxare musculară.

Nitrazepamul se administrează oral, în doză de 5-10 mg, pentru a obține efect hipnotic. Are avantajul că nu provoacă somnolență și dependență.

Flunitrazepamul se administrează oral, în doză de 1-2 mg. Formele injectabile sunt indicate pentru medicația preanestezică, inducere în anestezie și menținerea anesteziei generale.

Midazolamul - derivat de imidobenzodiazepină. Are acțiune sedativă și hipnotică rapidă și puternică. Manifestă și efecte anxiolitice, anticonvulsivante și miore-

laxante. Induce somnul rapid (în circa 20 min după injectie). Îi mărește durata până la norma de vârstă, fără a influența faza somnului paradoxal. Trezirea este imediată, calitatea somnului bună, cu senzația unei odihne plăcute. Doza adecvată crește capacitatea de muncă fără a reduce reacțiile pacientului. Este puțin toxic și are marja de siguranță mare. Se administrează oral în doză de 7,5 mg în insomniile de instalare și injectabil i.v., în doză de 5-10 mg, în inducția anestezică.

Diazepamul este cel mai cunoscut și mai larg utilizat derivat de benzodiazepină. În afară de acțiunea anxiolitică are efect spasmolitic, miorelaxant, anticonvulsivant puternic. Nu inhibă sistemul nervos autonom, este lipsit de efecte extrapiramidale, însă în doze mari poate produce ataxie. Depășește bariera placentară. Se administrează oral sau injectabil i.v. în doză de 10 mg (pentru efectul "pronic").

Alte hipnotice benzodiazepinice sunt triazolamul și flurazepamul.

HIPNOTICELE CU STRUCTURĂ DIVERSĂ

Din categoria hipnoticelor cu structură diversă fac parte clorhidratul gluritmida, zolpidemul, zopiclona și bromisovalul.

Nonbenzodiazepinele sedative-hipnotice cum ar fi zolpidem, zaleplon, zopiclon și eszopiclon, sunt o clasă mai nouă de medicamente hipnotice. Ele acționează similar benzodiazepinelor pe receptori GABA_A, unele dar nu toate nonbenzodiazepinele sunt selective pentru subunitatea α_1 a receptorilor GABA_A, care este responsabilă pentru inducerea somnului și, prin urmare, pot avea un profil de siguranță mai mare decât benzodiazepinele mai în vârstă. Zopclonul și eszopiclonul ca și benzodiazepinele se leagă neselectiv cu receptori α_1 , α_2 și α_3 GABA_A. Zolpidemul este mai selectiv, iar zaleplonul este cel mai selectiv pentru subunitatea α_1 , astfel oferindu-le un avantaj față de benzodiazepine în tratamentul dereglărilor de somn, exercitând mai puține efecte secundare. Cu toate acestea, există contraverse despre superioritatea nonbenzodiazepinelor față de benzodiazepine. Aceste medicamente par să cauzeze atât dependență psihică și fizică, deși mai puțin pronunțat ca benzodiazepinele, cât și dereglări de memorie și tulburări cognitive, precum și sedare diminuează.

Zolpidemul generează efect hipnotic prin mecanisme asemănătoare benzodiazepinelor, însă este lipsit de efecte anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante.

Se administrează oral, 5-10 mg seara, în insomnia de mențineră.

Reacțiile adverse ale zolpidemului sunt minore: amețeli, cefalee, greață, sedare reziduală și prezintă risc redus de dependență.

Zopiclona produce efecte hipnotice, sedative, anxiolitice, anticonvulsivante și miorelaxante prin acțiune asemănătoare benzodiazepinelor.

Pentru efectul hipnotic se administrează oral, câte 3-7,5 mg seara. Zopiclona este cel mai utilizat hipnotic nebarbituric pe plan mondial.

Zaleplonul este un derivat care se leagă de situsul benzodiazepinic prezent pe receptorul GABA. Se utilizează în insomniile cronice, scăzând latența somnului.

Clorhidratul posedă efect hipnotic și anticonvulsivant puternic, după ce suferă prima etapă de biotransformare, când este convertit în tricloretano.

Se administrează în doză de 0,5-2 g, sub formă de poțiuni sau clisme care conțin mucilagii (este întant digestiv).

Poate provoca greață, vomă, epigastralgi, arc gust și miros neplăcute poate afecta toxic ficatul și rinichiul.

Metuquolona este un derivat chinazolonice, cu acțiune scurtă-medie, are proprietăți hipnotice, sedative și tranchilizante, este antispastic, antitusiv, anestezic local și slab antihistaminic.

Glutetimida posedă caracteristicile farmacologice ale derivaților barbiturici și se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g.

Provoacă iritație gastrică, tulburări de vedere, rash cutanat, anemie.

Bromisovalul realizează efecte sedative-hipnotice slabe și de durată redusă.

Se administrează oral, în doză de 300-600 mg seara, în insomnia de instalare. În cazul administrării prelungite, *bromisovalul* determină efecte toxice prin acumulare de bromură (depresie, instabilitate, erupții cutanate etc.).

Oxibutiratul de sodiu prelungește în temel stadiile profunde ale somnului lent (barbituricele și benzodiazepinele reduc) fără influență semnificativă asupra fazei rapide. După unele date, rata somnului rapid chiar crește în limitele oscilațiilor normale. Simptomele postacțiunii, fenomenul „rebound” lipsesc sau sunt pronunțate slab.

Alt activator al receptorilor GABA-ergici *fenibutol* - ca hipnotic este mai puțin activ și se utilizează mai des ca sedativ de zi. El ca și oxibutiratul reduce latența somnului, durata și numărul trezirilor nocturne, însă nu influențează structura generală a somnului.

Doxilamina posedă efect sedativ pronunțat datorită acțiunii centrale H -antihistaminice și M-colinolitice. Reduce perioada de instalare a somnului, prelungește durata și îmbunătățește calitatea somnului, neinfluențând structura somnului. Practic este lipsit de postacțiune. Efectele adverse și contraindicațiile sunt legate de acțiune colinolitică periferică (xerostomie, tulburări de vedere, retenția micțiunii, constipație etc.).

UTILIZAREA HIPNOTICELOR ÎN STOMATOLOGIE

Hipnoticele în doze mici sunt recomandate în calitate de sedative înainte manoperelor stomatologice, în afectările mucoasei bucale legate de tulburările funcționale ale sistemului nervos (eritemul exudativ polymorf, pemfigus, dermatita *During* etc.).

Hipnoticele în asociere cu analgezicele neopiacee se utilizează în durerile de dinți, nevralgie, nevrite ale nervului trigemen, glosalgie, pulpite, periodontite etc. (tab. 34).

În practica stomatologică se folosește acțiunea locală a clorhidratului (iratarea țesuturilor cu anestezia ulterioară). Hipnoticul intră în componența picăturilor dentare „Denta” utilizate în durerile dentare, de asemenea, a amestecurilor întrebunțate în stomatologie pentru atenuarea durerii în plaga postextracțională a dintelui.

Preparate hipnotice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1	Fenobarbital Phenobarbitalum	Comprimate, câte 0,05 g și 0,1 g	Peroral, câte 0,05-0,1 g
2	Bromisoval Bromisovalum	Comprimate, câte 0,3 g	Peroral, câte 0,6 g
3	Nitrazepam Nitrazepamum	Comprimate, câte 0,005 g și 0,001 g	Peroral, câte 0,005-0,01 g
4	Diazepam Diazepamum	Comprimate, câte 0,005 g, 0,002 g, 0,01 g Fiole, sol. 0,5% - 2 ml	Peroral, câte 0,002-0,01 g de 3-4 ori pe zi. intramuscular și intravenos, câte 2 ml
5	Flurazepam Flurazepamum	Comprimate (capsule), câte 0,015 g și 0,03 g	Peroral, câte 1 comprimat (capsulă) cu 20 min înainte de somn
6	Midazolam Midazolamum	Comprimate, câte 0,0075 g și 0,015 g	Peroral, câte 1 comprimat cu 15-30 min înainte de somn
7	Zopiclone Zopiclonum	Comprimate, câte 0,0075 g	Peroral, câte 0,0075-0,015 g
8	Zolpidem Zolpidemum	Comprimate, câte 0,005 g și 0,01 g	Peroral, câte 1 comprimat înainte de somn
9	Doxilamină Doxilaminum	Comprimate, câte 0,015 g	Peroral, câte ½ - 2 comprimate înainte de somn

7.3. Alcoolul etilic (Etanolul)

Vinul, berea și braga, după confirmarea istoricilor au fost cunoscute în Egipt cu mult timp înainte de construirea piramidelor. În operele scriitorilor antici sunt descrise modificările caracteristice ale personalității proprii alcoolizilor. Însă beția și alcoolismul au fost, probabil, fenomene extraordinare până la elaborarea băuturilor tari. Elaborarea metodei de distilare și obținerea alcoolului este legată de numele alchimistului arab Razez, care, în căutarea „pietrei filosofice”, întâmplător a separat alcoolul etilic și l-a numit „*ali cac goli*” - cea mai pură esență a substanței. În Europa alcoolul etilic a fost obținut numai în secolul XIII. Inițial el se utiliza ca remediu medicamentos și se înzestra cu capacitatea de a fortifica sănătatea și a învinge maladiile. De aici a doua denumire - spirit (de la „*spiro*” - respir).

Folosirea spiritului a ieșit de sub controlul medicilor în secolul XIV după pandemia de pestă din Europa. Întrebuținarea spiritului a atins apogeul în secolul XVII-XIX. Din acele vremuri beția și alcoolul, după determinarea opiniei publice medicale au devenit problema Nr. 1 în majoritatea țărilor.

Etanolul are o largă utilizare în medicină, inclusiv și stomatologie datorită acțiunilor sale locale și generale. Este, de asemenea, folosit sub formă de băuturi alcoolice.

EFFECTELE FARMACODINAMICE

Effectele farmacodinamice ale alcoolului sunt sistemice și locale.

În practica medicală etanolul se folosește mai întâi de toate ca antiseptic și conservant. Eficacitatea antiseptică este mai mare la concentrații de 50-70% deoarece concentrațiile mai mari precipită rapid proteinele din structurile externe ale bacteriilor, favorizând transformarea acestora în spori. El se poate și denatura proteina și topirea celulelor bacteriene pe călea depozitarii de apă și coagularii proteinelor. Proprietățile antiseptice ale alcoolului se utilizează ca agent dezinfectant al tegumentelor mucoase, prelucrarea mâinilor chirurgului, sterilizarea instrumentarului și materialului de sutură (eventual în amestec cu alcool benzilic și sau formaldehidă, care fiind mai puțin volatil se prelungește acțiunea alcoolului).

Ca extragent și conservant se întrebuințează la prepararea tincturilor, extractelor. Soluțiile slabe de alcool sub formă de băuturi naturale (vinuri, de masă, bere, cerasuri) uneori se indică în vinismul limitat, în înțepături cu scopul mărirea poftei de mâncare. Astfel de băuturi chiar și a băuturilor alcoolice slabe, nu trebuie să devină sistemice, ele se administrează pe o durată scurtă în perioada de recuperare pentru restabilirea funcției centrului digestiv derreglat în urma regimului de unde ungal la pat, imobilizării etc.

Spirita, posedă valoare calorică destul de mare la arderea în organism a 100 g se eliberează 10 kcal adică cantitatea de energie care acoperă circa 1/3 din necesarul bazal. De aceea, în cazuri critice, când pacienții și-au se află la alimentare parenterală și necesitatea sistemica energetică este imposibil de a o acoperi cu glucoză, în compoziția soluțiilor perfuzabile se poate introduce etanol (5-20 g/24 ore), însă se va lua în considerare acțiunea nefavorabilă a lui asupra cordului și ficatului. Efectul de băuturi tari în scopul mărirea rezistenței organismului la frig nu poate fi justficat. Intradecar, sub influența alcoolului crește termogeneza, dar concomitent crește și termoliza. Dilatarea vaselor periferice crează senzația falsă de căldură, însă în același timp crește pierderea ei pe contul radiației sudorifice. Scăderea controlului pe care asupra periferului suprarenarii de asemenea contribuie la dezvoltarea ei. Întrubunțarea dozelor mari de alcool în scop de profilaxie a răcelii este îndreptățită după ce a avut loc suprarăcirii și diminuarea a căldurii încălzire.

Alcoolul etilic posedă activitate analgezică moderată, micșorează acuitatea percepției situației de stres, senzația de frică. Aceste proprietăți și de asemenea, acțiunea calmigentă au servit ca motiv pentru includerea lui în unele analgezice, folosite pe larg la răniți în războiul trecut.

Aplicat pe piele în concentrații mici alcoolul etilic produce senzația de răcire datorită evaporării rapide. În concentrații de 60-90% etanolul are efect iritant local care se manifestă printr-o vasodilatație localizată cu senzație de căldură, adică manifestă acțiune revulsivă. Pe mucoase acțiunea iritantă este mai evidentă. În concentrații mari (80-90%) aplicat pe mucoase sau plăgi produce efectul astringent sau chiar cauterizant. La înecarea etanolului subcutan se produce degenerarea și necroza țesutului. Aceste fenomene se datorează deshidratării celulare și precipitării proteinelor. În concentrații astringente posedă efect antisudorific. Posedă și efecte anestezice locale slabe.

Etanolul are efecte bactericide. Concentrația optimă în acest scop este cea de 70%. Peste această concentrație etanolul produce precipitarea proteinelor tisulare, ceea ce împiedică accesul lui în locurile infectate. Alțiinea iritantă locală a etanolului permite de a-l utiliza (soluție 20-40%) sub formă de comprese și frecțiuni (periculos la copii mici). Alcoolul etilic este o substanță tensioactivă, ceea ce permite utilizarea lui ca antispumant în edemul pulmonar.

Practic în toate direcțiile de utilizare enumerate alcoolul etilic poate fi în ocult cu alte remedii. Medicul, deseori se poate întâlni cu intoxicații alcoolice și juca rolul de expert în această problemă. De aceea medicul de profil divers trebuie să cunoască farmacocinetica alcoolului etilic, particularitățile acțiunii toxice asupra organismului, principiile asistenței medicale urgente în intoxicațiile acute.

Alcoolul etilic are multiple indicații terapeutice. Este un excelent solvent pentru diverse medicamente și este frecvent utilizat ca vehicul în preparatele farmaceutice. În stomatologie se poate folosi pentru diminuarea durerii pulpei expuse și pentru sterilizarea cavităților (ca amestec alcool-camfor în proporție de 3:1). Ca astringent poate fi utilizat în leziuni de decubit și arsuri. Are efecte hiperemiant și antisudorai. Alcoolul etilic în concentrație de 80%, injectat în apropierea structurilor nervoase poate atenua durerile intense și de durată induse de nevralgiile nervului trigemen și neoplasmelor inoperabile. Injectat paravertebral, lombal la pacienții cu bol vasculare periferice determină distrugerea ganglionilor simpatici cu vasodilatație consecutivă și calmarea durerii. Este utilizat ca antidot în tratamentul intoxicațiilor cu alcool metilic sau etilenglicol, deoarece blochează transformarea acestora în metaboliti toxici de tipul formaldehidei și acidului formic.

FARMACOCINETICA ALCOOLULUI

Cantități mici de alcool se absorb prin mucoasa bucală și esofagiană. Cîrca 20% se absorb din stomac și până la 80% din intestin (majoritatea cantității din duoden). Absorbția este influențată de felul băuturii, concentrația de alcool etilic, conținutul gastric, motilitatea gastrică. Mai rapid se absorb soluțiile de 10-20%, pe cînd soluțiile în concentrații mai mari (30-40%) și mai mult se absorb mai lent, timp de 2-6 ore.

La persoanele neobișnuite cu etanolul, folosirea, mai ales a băuturilor tari, provoacă pilorospasmul și diminuarea peristaltismului gastric. Funcția de evacuare se dereglează, alcoolul se reține în stomac și relativ lent se absoarbe. De aceea, lavajul gastric este benefic chiar și în termeni tîrziu. În urma acțiunii iritante a etanolului asupra mucoasei apare actul, de protecție - vomă. La persoanele care întrebunțează alcool mult și sistematic (băutori - potatori), evacuarea din stomac nu se dereglează, reflexul protector de vomă lipsește și absorbția din intestin are loc fără obstacole.

Viteza de absorbție depinde de țîria și caracterul băuturii: mai intensiv se absorb soluțiile slabe (10-20%), mai ales, calde și care conțin Cl^- . Cele mai tîrziu, mai ales, de 30-40% și mai mult, se absorb meet din cauza acțiunii tanante asupra mucoasei, vasoconstricției locale și dereglării evacuării.

În cazul ingestiei pe stomacul gol, alcoolul se absoarbe în proporție de 80-90% în 30-60 minute. Prezența alimentelor întîrzie absorbția până la 2-6 ore. L. nevri

soluțiile tari de alcool provoacă pilorospasm, ceea ce, de asemenea, contribuie la încetinirea absorbției.

Etanolul traversează barierele biologice, inclusiv bariera hematoencefalică și se distribuie în întreg organismul. Alcoolul traversează bine și bariera placentară, putând influența toxic fătul și ceva mai greu, în lapte. S-a stabilit, că copiii născuți de la mamele care au folosit alcool se deosebesc printr-o evoluție psihică tardivă brutală. Distribuția alcoolului în organism depinde de particularitățile specifice ale lui: alcoolul este moderat solubil în grăsimi neutre și bine solubil în apă. Distribuția lui, în general este direct proporțională cu hidratarea tisulară și indirect proporțională cu conținutul de grăsimi.

Distribuția în țesuturi după resorbție se prelungește 1-1,5 ore; în această fază concentrația în sânge e mai superioară decât în organe, în faza eliminării - invers. Alcoolul posedă un organotropism pronunțat față de creier (conținut superior de apă, vascularizare bogată, afinitate specifică a lipidelor), unde concentrația etanolului depășește conținutul în sânge. Creierul continuă să se satureze cu alcool chiar și în faza eliminării lui.

Alcoolul se concentrează în secretul prostatei, testicule și spermă, acționând toxic asupra celulelor sexuale și funcției de reproducere în general.

Alcoolul se supune unei biotransformări complexe în organism. Circa 90% se oxidează și numai 10% se elimină neschimbat prin plămân. (calea principală 5-7 %), rinichi (o parte se reabsoarbe din nou) și glandele sudoripare (4-5%). Până la 70-80% se metabolizează în ficat pe calea oxidării, un rol nesemnificativ îl joacă rinichii, creierul, pulmonii și alte organe. Viteza oxidării variază de la 90 până la 135 mg/kg/oră (în mediu 100-120 mg/kg/oră la bărbați și 75-90 mg/kg/oră la femei). De menționat, că produsul principal al oxidării - acetaldehida, care se elimină considerabil mai lent și e capabilă de a cauza un șir de dereglări.

Metabolismul etanolului se efectuează pe trei căi principale, semnificația cărora este diferită și variabilă în dependență de toleranță.

a) Oxidarea în hepatocite și într-o măsură mai mică în alte organe, cu participarea enzimei speciale alcooldehidrogenaza (ADH) și NAD până la acetaldehidă



Pe această cale se transformă 70-80% de alcool metabolizabil (60-70% în ficat și 10-20% în alte țesuturi). Această cale de biotransformare joacă rolul principal la oamenii sănătoși nepotatori ai alcoolului.

b) Oxidarea cu ajutorul sistemului hepatic microsomial nespecific de oxidare (fără ADH), cu participarea citocromului P-450: sistemul conține enzime superior inductibile, activitatea cărora crește la potatori cu accelerarea transformării unui șir de substanțe medicamentoase, în ficatul fătului instalarea acestui sistem se observă la a 17-20-a săptămână.

c) Oxidarea cu ajutorul catalazei, oxidazelor și peroxidazelor tisulare. Pe această cale se metabolizează până la 10-15% de alcool, în beție și alcoolism rolul acestei căi semnificativ crește.

Astfel, obișnuința față de alcool în mare măsură este legată de sporirea activității tuturor mecanismelor de detoxicare și este temelia toleranței (alcoolicii pot suporta până la 1,5-2 l de alcool pe zi). Această „superactivare” a enzimelor nu este durabilă și în lipsa alcoolului activitatea lor rapid descrește până la valori normale. Evoluția treptată a modificărilor funcționale și morfologice pronunțate în organe, mai ales în ficat, conduce la aceea, că mecanismele de detoxicare „cedează” (se epuizează) și toleranța se schimbă prin creșterea sensibilității.

Procesul de biotransformare are loc în condițiile aerobiozei. Un adult metabolizează în mediu 7-10 g/oră, iar concentrația de etanol din sânge scade cu 0,15-0,2 g/oră. Consumul cronic poate crește viteza de metabolizare până la 0,3-0,4 g/oră. Maladiile hepatice pot reține semnificativ procesul de oxidare.

Ca consecință a oxidării primare se formează acetaldehida, transformarea de mai departe a căreia decurge cu mult mai lent, mai ales, la alcoolici. De acumulare a acetaldehidei sunt legate multe simptome ale intoxicației cu etanol și mai ales cefalee, dereglări cardiace etc.). Vârful tulburărilor cardiovasculare după utilizarea alcoolului (în dependență de cantitatea consumată) au loc după 6-36 de ore după ingestie.

Rolul acetaldehidei în intoxicația acută și cronică cu alcool este semnificativ. Acesta este metabolitul principal al alcoolului deși, nivelul ei în sânge este relativ mic, de ordinul 1:1000 din concentrația alcoolului. Acetaldehida i se atribuie un rol important în patogenia unui șir de tulburări psihice acute și intoxicației cronice. Actualmente se pune întrebarea: alcoolismul sau acetaldehidismul? O parte mare de metabolit (până la 60%) se oxidează în afara ficatului cu ajutorul aldehiddehidrogenazelor tisulare puțin specifice. La alcoolici, metabolismul acetaldehidei este încetinit, iar nivelul ei în sânge este cu mult mai înalt decât la persoanele sănătoase, care au folosit aceeași cantitate de alcool. Oxidarea acetaldehidei (necesită O_2 , NAD, Co-A) duce la formarea acetil-CoA.

Ultimul se include:

a) în metabolismul energetic, care reține transformarea piruvatului (ultimul se transformă în lactat cu evoluția lactacidemiei și acidozei);

b) în sinteza acizilor grași (la utilizarea cronică a alcoolului sunt caracteristice lipodistrofia organelor și obezitatea);

c) în sinteza colesterolului, care contribuie la afectarea aterosclerotică a arteri, vaselor cerebrale și coronariene.

Acetaldehida manifestă și acțiune malefică directă asupra unui șir de sisteme ale organismului. Acetaldehida provoacă eliberarea catecoaminelor din depozite, care duc la creșterea tonusului vaselor rezistive (posibilitatea provocării puseului hipertensiv), la tahicardie, activarea proceselor metabolice în miocard cu creșterea necesității în oxigen, tulburări de circulație coronariană (disconfort, dureri în regiunea cordului, acces de angor pectoral, aritmii).

De acetaldehidism sunt legate parțial și tulburările psihice în alcoolism și delirul alcoolic. S-a stabilit, că acetaldehida este capabilă să se condenseze direct cu un metabolit al catecoaminelor, în special cu dopamina, în urma căreia se formează salsalinolul, analog al gigantinei, care provoacă halucinații.

Condensarea acetaldehidei cu serotonină formează harmalina, inhibitor al monoaminooxidazei și halucinogen cunoscut. În fine, oxidarea intensivă a alcoolului în celule duce la acumularea valențelor reductoare (NADH, NADPH), care pot orienta metabolismul catecolaminelor de la calea oxidativă la cea de reducere, cu formarea tetrahidrooxochinolinei, care se acumulează în creier și acționează după tipul „mediatorilor falși” care înlocuiesc catecolaminele. S-a demonstrat, de asemenea, că în perioadele de intoxicație cu alcool și abținere este intensificată producția și circulația noradrenalinei și dopaminei în creier, precum și secreția adrenalinei de către suprarenale.

Astfel, în urma intervenirii în metabolismul monoaminelor cerebrale acetaldehida și alcoolul (mai puțin) accelerează și duc la apariția substanțelor cu proprietăți halucinogene, compuşilor endogeni similari morfinei. Nu este exclus, că folosirea alcoolului este însoțită, de asemenea, de eliberarea endorfinelor cu acțiunea lor psihotropă. A fost menținută ipoteza, că anume aceste modificări în primul rând sunt responsabile de euforia alcoolică și formarea narcomaniei alcoolice.

EFFECTELE SISTEMICE ALE ALCOOLULUI

Acțiunea asupra sistemului nervos central

După acțiunea sa biologică alcoolul este asemănător cu anestezicele generale inhalatorii. Ca și anestezicele alcoolul manifestă consecutiv acțiune analgezică, excitantă, anestezică generală și, în fine, acțiune paralizantă asupra SNC.

Particularități caracteristice sunt stadiul prelungit de excitație cu pierderea tardivă a conștiinței și diapazonul narcotic mic. Din această cauză nu se poate utiliza în calitate de anesthetic. Starea de ecbrietas se manifestă mai des prin stare de excitație cu simnul ulterior. Excitația apare în urma diminuirii inhibiției interne și este însoțită de tulburările diferențierilor, de pierderea capacității de a aprecia critic mediul înconjurător și faptele sale, supraaprecierea persoanei proprii etc. Caracterul comportării oamenilor în condițiile de ecbrietas alcoolică este multilaterală, individuală și deseori dificilă de a o pronostica.

Efectul depresant asupra SNC, în principal este reprezentat prin mecanism de tip anestezic (stabilizare membranară), dar și prin stimularea activității inhibitorii a sistemului GABA-ergic (acțiune similară benzodiazepinelor), inhibarea funcției receptorului glutamat, inhibarea pătrunderii ionilor de calciu în canalele de calciu voltaj dependente. Sunt deprimare astfel lobul frontal, lobul occipital, cerebelul, fiind afectate consecutiv gândirea și dispoziția. Apar, de asemenea, tulburări de vedere, de echilibru și coordonare motorie. Sunt afectate achizițiile cele mai recente, inhibițiile și autocontrolul dobândite prin educație și antrenament, precum și performanțele psihointelectuale.

Consumul cronic de etanol duce la apariția unor sindroame reversibile, demență asociată cu lărgirea ventriculelor cerebrale, degenerescența cerebelului, neuropatie periferică sau miopatie (corelate cu deficitul de tiamină indus de etanol), manifestări psihice reprezentate de delirium tremens și sindromul Korsakoff. Consumul cronic de alcool poate produce *dependență* și *toleranță*.

Dozele obișnuite de alcool induc toleranță îndeosebi față de efectul sedativ și hipnotic. Toleranța la alcool are și o componentă farmacocinetică. Consumatorii cronici metabolizează mai rapid alcoolul decât consumatorii ocazionali (vezi mai sus). Alcoolul dezvoltă toleranță și dependență înecrușată cu barbituricele și tranchilizantele.

Capacitatea alcoolului de a exercita asupra psihicii acțiune de „descătușare” în doze mici, de a atenua încordarea, emoțiile negative, de a ridica dispoziția, de a lua contact cu oamenii, a servit din timpuri străvechi ca motiv pentru utilizarea băuturilor alcoolice la mesele de sărbătoare. Însă anume acțiunea euforizantă a alcoolului devine treptat sursă de narcomanie la oameni cu controlul inhibitor slab, cu calități volitionale inferioare. Problemele modificării personalității în alcoolism se studiază în cursul de psihiatrie (tab. 35).

Tabelul 35

Corelația dintre nivelul alcoolemiei și efectele sistemice

<i>Alcoolemie (g ‰)</i>	<i>Zona nervoasă interesată</i>	<i>Consecințe clinice</i>
0,05-0,1	Lob frontal	Scăderea inhibițiilor creșterea încrederii scăderea vitezei de reacție
0,15-0,30	Lob parietal Lob occipital cerebel	Tulburări vizuale ușoare eventual diplopie tulburări de vorbire scăderea atenției alterarea percepției ataxie scădere performanței motorii
0,30-0,50	Lob occipital cerebel diencefal	Alterarea vederii tulburări grave de echilibru stupoare
> 0,5	Bulb	Comă insuficiență respiratorie și circulatorie

I.C. Constantinescu. Farmacologie în FOMedica. 2000. p. 149

Acțiunea alcoolului asupra circulației sanguine

Începând cu doze mici, alcoolul manifestă acțiune capilarotoxică, sporește agregarea plachetară și a hematiilor. Ca consecință se pot forma conglomerate din elemente figurate cu dereglări ale microcirculației în acele țesuturi, unde se creează cele mai mari concentrații de alcool (creier, miocard). Întrucât în condiții fiziologice obișnuite alimentarea neuronilor, îndepărtați de capilare se află la limita posibilităților satisfacerii necesității lor în oxigen, sub influența etanolului apar ușor microfocare de excludere a celulelor nervoase.

Așa simptome de mahmureală, precum sunt: cefaleea, apatia, tulburările gândirii, mișcărilor etc., actualmente se explică, în temel, prin hipoxie cerebrală, distrugerea neuronilor în urma multiplexelor hemoragii punctiforme și trombozei capilarelor.

În alcoolism și la potator, aceste schimbări patomorfologice se agravează de

prezența modificărilor sclerotice timpurii ale vaselor cerebrale și hipoxia cerebrală cronică. La persoanele care se află în ebrietate puternică, inclusiv la tineri, sunt posibile tulburări mortale ale circulației cerebrale: hemoragii subarahnoidale în ventriculele cerebrale, ictusuri trombotice.

Influența nefavorabilă a alcoolului asupra miocardului este provocată de mai multe cauze: a) de modificările analogice descrise mai sus în regiunile vaselor terminale ale miocardului, care pot duce la apariția numeroaselor microinfarcte, inițial asimptomatice, cu evoluția ulterioară a cardiosclerozei; b) de acțiunea toxică directă a alcoolului asupra metabolismului și contractibilității cardiace (scăderea activității dehidrogenazelor, citocromoxidazei, controlului respirației, cantității de ATP, K^+ , glicogen, inhibarea reacțiilor anului glicolitic până la bloc, care amintește avitaminoză B₁, activității ATP-azelor, capacității mitocondriale și a reticulului endoplasmatic de a lega Ca^{++} , deficitul de K^+ etc.); c) de tulburările reglării neuroendocrine a funcției și metabolismului cardiac, drept consecință a eliminării sporite de catecolamine, și lipolizei.

În urma modificărilor enumerate apare sau se acutizează cardiopatia ischemică. Totodată, un aport semnificativ în această patologie însoțită tulburarea reglării centrale a funcției cardiace și tonusului vascular după tipul sindromului diencefalic alcoolic. Ultimele evoluează la varful intoxicației alcoolice și în primele zile după ea, mai des noaptea și poate fi cauza morții subite. Simptomele caracteristice sunt tahicardie extrasistolă, intermitențe în lucrul inimii cu senzația de stop cardiac, în ca morții nefiște, frisoane, febră, hipertermia sau paloarele feței, ad nămie, puseu hipertensiv (la bolnavii cu hipertensiune arterială).

Utilizarea sistematică a alcoolului duce, de asemenea, la vasodilatație cutanată de cauză centrală și pierdere de căldură. Consumul cronic de alcool etilic poate produce cardiomiopatie dilatativă, efect datorat în bună parte deficitului de tiamină și hipertensiune arterială, alcoolul fiind responsabil pentru 5% din cazurile de hipertensiune.

Influențarea aparatului respirator cu diminuarea sensibilității centrului respirator la acțiunea oxidului de carbon. Alcoolemia ridicată de 3-4 g% determină inhibiție periculoasă a centrului respirator cu risc de deces.

Influența alcoolului asupra organelor digestive

Acțiunea etanolului asupra secreției gastrice în premieră a fost studiată obiectiv de I.P. Pavlov și concretizată ulterior:

- soluțiile de 3-12% (mai ales în prezența acizilor organici și CO_2) cresc secreția, aciditatea totală și conținutul de HCl;
- soluțiile de 15-20% și mai bruta stimulează secreția de HCl însă irită mucoasa și provoacă hiperproducție de mucus;
- soluțiile de 25-50% duc la inhibarea secreției, scăderea puterii de digestie a sucului, hiperproducție de mucus;
- soluțiile de 60-90% manifestă acțiune cauterizantă asupra mucoasei.

Consumul frecvent de alcool, mai ales sub forme de băuturi tari, la început duc la evoluția gastritei hiperacide, care se schimbă cu epuizarea funcției secretorii și stare hipoacidă.

Sub influența alcoolului se afectează precoce funcția pancreasului iniția cea endocrină (diabet latent). La consumul cronic de băuturi alcoolice se dezvoltă des pancreatita calculeasă. În sucul pancreatic crește conținutul de enzime și proteine care se precipită în canale și obturându-se provoacă inflamații obstrucționare glandulare fibroza și atrofia lor degenerarea, cistita glande - calcificare. Pancreatita cronică la persoanele consumatoare cronice și alcoolice se întâlnește în 10-30% cazuri.

Alcoolul manifestă acțiune nefastă asupra ficatului. În procesul de oxidare a lui din procesul metabolic se mătură lipidele și glucidele. Grăsimile nerealizate se depozitează în hepatocite cu formarea steatozei care se depozitează la 60-80% de potatori. În ficat crește simteza colesterolului. O parte de grăsimi se transformă în celule cu evoluția celulelor și în lipoproteine. Se crează cind și pentru evoluția și progresarea rapidă a aterosclerozei. La aceasta contribuie activarea sistemelor hipofizar adrenai și simpatico-adrenal. Consecutivitatea cu hărâriilor funcției hepatice se reprezintă astfel: modificări distrofice în special steatoza hepatocitelor → hepatită alcoolică (la circa 30-70% potatori și alcoolici după diferite date) → ciroză hepatică. Hepatita alcoolică acută se asemănă după evoluție cu cea virală, dificil se supune tratamentului și mortalitatea constituie de la 4-5% până la 20%.

Durele mari de alcool cresc secreția de $Ac. LH$ și stimulează eliberarea de hormoni corticosteroizmenali. Consumul cronic de etanol produce scăderea concentrației de testosteron la bărbați, cu disparența caracterelor sexuale secundare și feminizare.

Consumul cronic de alcool etilic poate produce anemie prin deficit de *acid folic* și anemie feriprivă consecutivă sângerărilor gastrointestinale repetate.

Franulul crește diureza datorită deprimării secreției de hormon antidiuretic re inhibând și cu scăderea consecutivă a reabsorbției tubulare de apă.

Consumul cronic de alcool are consecințe negative asupra dezvoltării embriofetale putând induce *sindromul alcoolului fetal* caracterizat prin hipoplazia arcadelor temporomandibulare, circumferință craniană redusă, retardare mentală, întârzieri în creștere, dificultăți în integrarea socială etc.

Franulul provoacă deprimarea capacități imunitare a organismului fapt ce expune la incidență mai mare a bolilor infecțioase la alcoolici cronici.

Alcoolul potențiază efectele deprimantelor centrale (sedative, tranchilizante, hipnotice, neuroleptice opioide). Ingestia de băuturi alcoolice în cursul tratamentului cu aceste medicamente poate diminua performanțele psihomotorii. Alcoolul crește toxicitatea hepatică a paracetamolului datorită formării în exces de metaboliți hepatotoxici și analgezicului și potențiază acțiunea anti-staminiceelor și a antihipertensiveelor de a produce hipotensiune arterială posturală.

Intoxicația cronică cu alcool (farmacodependența de alcool - dipanmanie)

La alcoolici evoluează fenomene de dispoziție instabilă, iritabilitate, tulburări de somn, d'pantie. D) apare controlul asupra propriilor fapte. Se pierde simțul datoriei și rușinii. Treptat scade memoria, atenția, capacitatea de muncă fizică și intelectuală, autocontrolul, calitățile vorbirii, perseverența în urmărirea atingerii scopului, capacitatea de a primi hărâri responsabile în situații complexe, calitățile morale etc. Treptat se dezvoltă astfel de ca. Alcoolismul, neglijarea intereseilor sociale și a familiei, consumul pierderea sentimentului de rușine, daturic grămolărie (marlărie)

și crizime ignorarea regulilor morale ale societății. Ulterior la bo.navi apar psihozele alcoolice (deregări din partea sistemului nervos periferic (neurite, polineurite etc.). Alcoolul determină atât dependență psihică cât și cea fizică.

Alcoolismul este însoțit de maladii grave ale organelor interne (distrofie gravă a miocardului, gastrită cronică, hepatită și ciroză hepatică). Ultimele la alcoolici se întâlnesc de 8 ori mai frecvent decât la persoanele care nu consumă alcool. Cu bătrânețea alimentației provoacă fenomene de polihipovitaminoze. Mai mult de 80% de crime, infracțiuni, accidente rutiere, încercări de suicid revin persoanelor în stare de ebrietate sau mahmureală.

Tratamentul alcoolicilor se efectuează în instituții specializate (narcologice). Despotrivă cu terapia medicamentoasă îndreptată la înlăturarea sindromului de abstenență (barbiturice, tranchilizante, neuroleptice, sedative) și intoxicație (glucoză, vitamine, insulină etc.), pe larg se utilizează psihoterapia și hipnoza.

Tratamentul alcoolismului constă în administrarea de **disulfiram**, medicament care administrat singur nu exercită în doze terapeutice efecte farmacodinamice proprii, dar asociat cu etanolul blochează oxidarea hepatică a acestuia la stadiul de acetaldehidă prin inhibarea aldehiddehidrogenazei. Acumularea acetaldehidei produce un complex de modificări caracteristice, care se suportă subiectiv greu, efecte respiratorii (dispnee, tuse), digestive (grețuri, vomă), circulatorii (hiperemie tegumentelor, senzație de căldură, tahicardie, cardialgii, hipotensiune arterială), nervoase (scelalee, psișalită), frica morții etc. Fenomenele se duresc 30-80 minute în cazurile ușoare și câteva ore în cele severe. Efectul disulfiramului apare dacă se consumă alcool etilic într-un interval de timp cuprins între 15 minute și 48 de ore de la administrarea acestuia. Utilizarea repetată (zilnic sau la 2-4 zile) a asocierii disulfiram-etanol induce apariția unui reflex condiționat negativ urm în tratamentul alcoolismului (frica și dezgustul față de alcool).

Se folosește preparatul francez *esperal*, care reprezintă comprimate sterile de disulfiram (teturam) pentru implantare subcutană. Cu ajutorul acestui preparat în organism se creează un depozit de disulfiram și se asigură sensibilizarea permanentă către alcool, care exclude intervale în administrarea preparatului.

Intoxicația acută cu alcool

În tabloul clinic al intoxicației acute cu alcool se evidențiază următoarele perioade:

1. Perioada toxicogenă care se manifestă prin stare de comă, alte dereglări neurologice, dereglarea respirației, paloarea pielii, tahicardie, hipertensiune, corpul de descor are ox. vomă, legată de iritarea mucoasei gastrice. Evidențiază două stadii de comă alcoolică: a) comă superficială și b) comă profundă.

Stadiul comiei superficiale se manifestă prin pierderea conștiinței, lipsa de contact, mășorarea reflexelor corneale, pupilare, inhibarea puternică a senzației de durere. Dereglările neurologice sunt instabile, mășorarea sau creșterea tonusului muscular reflexelor tendinoase, apariția simptomelor patologice ale ochilor („ocul pupilelor”, mișcarea notătoare a bulbulor oculari, anizocorie) care au un caracter tranzitoriu. Creșterea tonusului muscular este însoțit de trismul musculaturii mas-

ticatoare, aparența simptomelor meningeale, miofibrilări. Mărirea pupilelor poate fi diferită, dar mai des se observă mioză. Tensiunea arterială este normală sau chiar mărită.

Stadiul comei profunde se manifestă prin pierderea senzației de durere, lipsa sau micșorarea reflexelor corneale, pupilare, tendinoase, atonie musculară, hipotermie, hipotensiune arterială. Astfel simptomatologia neurologică a comei alcoolice, mai ales a celei profunde, nu este caracteristică numai pentru această patologie.

2. Perioada somatogenă se manifestă prin dereglări psihoneurologice, sindromul miorenal, pneumonii etc.

Gravitatea intoxicației depinde de doza de alcool folosită și de concentrația lui în sânge (tab. 36). Determinarea acestora deseori are importanță medico-legală și pronostică.

Tabela 36

Concentrația alcoolului în sânge (‰)

Conținutul normal	0,018
Librietate ușoară	0,05-0,1
Ebrietate de grad mediu	1,0-2,0
Ebrietate de grad grav	2,5-3,0
Deces.	
există	3,0
de regulă	6,0

Întrucât alcoolul parțial se elimină prin plămâni, el se poate doza în aerul expirat. Proba (testul) are numai valoare orientativă, fiind nespecifică. De aceea pentru expertiza precisă este necesar de a doza alcoolemia.

Tratamentul intoxicației acute cu alcool include mai multe grupe de măsuri care se desfășoară consecutiv sau paralel.

1. *Preîntâmpinarea absorbției de mai departe a alcoolului.* Dacă conștiința și poziția sunt păstrate parțial, evacuarea conținutului gastric se atinge cu provocarea vomelor. Dacă aceasta nu este suficient, se pot folosi remedii vomitive. Bolnavul i se dă o poziție care va exclude aspirarea maselor vomitive. În formele grave de intoxicație (coma alcoolică) remediile vomitive sunt contraindicate. În acest caz se efectuează lavajul gastric. La finele spălăturii gastrice prin sondă se introduce sulfatul de sodiu 20-30 g într-un pahar cu apă. Purgativul salin nu numai intensifică eliminarea alcoolului, dar împiedică și absorbția lui.

2. *Susținerea funcțiilor vitale.* Încercările de de-narcotizare forțată din starea de narcoză alcoolică cu ajutorul analepticelor actualmente nu este îndreptățită din cauza multiplexelor complicații. Numai în intoxicație moderată pentru a evacua toxicul și în scopul profilacticii al tulburărilor respiratorii și a colapsului în timpul transportării se recurge la administrarea intramusculară a meketamidei (3-5 ml).

Tulburările grave ale respirației necesită intubare, aspirarea mucozităților din căile respiratorii, respirație asistată. În cazul imposibilității efectuării respirației asistate, stimularea centrului respirator se poate atinge cu administrarea intravenoasă a bemegridului (câte 5 ml soluție de 0,5%, lent) cu intervale de 5 min pe parcursul a 30

min până la restabilirea volumului inofensiv de ventilare pulmonară. Doza sumară poate atinge 30-50 ml. În caz de diminuare a funcției cardiace, hipotensiune arterială sunt necesare măsuri urgente de susținere a circulației (glicozide cardiotonice, nora-drenalină, dopamină etc.).

3. Intensificarea metabolismului și eliminării alcoolului. Un remediu specific care intensifică de două ori oxidarea alcoolului este fructoza (soluție 10% intravenos sau intern în doza de 120 g); de asemenea, sub formă de fructozodifosfat de sodiu, compus bogat în energie (250-300 ml soluție 10%, intravenos). Dacă este păstrată funcția renală și lipsesc semnele de insuficiență cardiacă și edem pulmonar, cu scopul intensificării eliminării alcoolului se poate folosi metoda diurezei forțate.

Utilizarea diureticelor (furosemid, manit) de asemenea, este benefică cu scopul micșorării hidratații cerebrale care este crescută în intoxicația cu alcool. Totodată, este necesar de a compensa pierderea de lichid și de electrolit cu urina. Alcoolul etilic este bine solubil în apă și astfel trece din țesuturi în patul vascular și se elimină de către rinichi.

4. Corecția tulburărilor metabolice. De obicei, în intoxicația acută cu alcool evoluează acidoză, pentru înlăturarea căreia este necesar de administrat intravenos prin perfuzie hidrocarbonat de sodiu (cate 150-200 ml de soluție 10% 2-3 ori în zi). Rezultatele benefice în intoxicația acută cu alcool se atinge cu administrarea intravenoasă a inozinei, care îmbunătățește metabolismul energetic și manifestă acțiune hepatoprotectoare (cate 1000-2000 mg și mai mult pe zi). În calitate de remediu energetic poate fi folosită soluția izotonică de glucoză (cate 300-500 ml soluție de 5% sau repetat cate 20-40 ml soluție de 40%). Se folosesc, de asemenea, vitaminele mai ales din grupul B (B_1 , B_6 , C etc.).

7.4. Anticonvulsivantele cu spectru larg de acțiune (simptomatice)

Această grupă cuprinde substanțele care inhibă funcția centrilor motori și se utilizează pentru tratamentul stărilor convulsive de diversă genă.

Cauzele și mecanismele apariției convulsiei sunt variate, uneori bine cunoscute, în altele — mai puțin (tab. 37).

Medicul care efectuează asistența urgentă simptomatică, în majoritatea cazurilor, nu are semnificație hotărâtoare deoarece reacțiile convulsive se abolesc, de obicei cu unele și aceleași remedii. Numai în unele cazuri (șocul hipoglicemic, tensiunea intracraniană crescută, acțiunea unor toxice) natura convulsiei este cunoscută și terapia patogenetică include abordarea patogenetică.

Bineînțeles, ca exemplele care se indică în tabele, în nici un caz nu includ toate cauzele și mecanismele reacțiilor convulsive. Accese de convulsii pot fi observate și pe fondulul stării comatoase: hipotoniei musculare în intoxicațiile cu deprimante ale SNC (neurolepticele fenotiazinice, glutetimida, alcoolul etilic etc.). Tulburările hemodinamice de tipul colapsului, dereglările circulației cerebrale, hipoxia și edemul cerebral, probabil, sunt cele mai generale cauze ale convulsiei. Sindromul convulsiv pe fondal de comă se supune diferit tratamentului.

Cauzele reacțiilor convulsive și remediile pentru tratament

<i>Cauzele convulsțiilor</i>	<i>Mecanismul reacțiilor convulsive</i>	<i>Remedii terapeutice</i>
<p>Intoxicație cu medicamente sau toxice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analepticele: bemigrida, pentetrazolul, camferul, ▪ procaina, difenhidramina, penicilinele, cefalosporinele etc., ▪ picrotoxina, bicuculina și analogii, ▪ stricnina, securenina și toxice analogice, ▪ inhibitoarele sintezei GABA-remediile antituberculoase din grupa izoniazidei, unele antidepressiv și toxicele cu acțiune analogică, ▪ inhibitoarele colinesterazei: galantamina etc., insecticidele organofosforice etc. ▪ analgezicele opioide (morfina, trimeperidina etc.) ▪ intoxicație cu un toxic necunoscut 	<p>Activarea centrelor motorii ale scoarței cerebrale, hipocampusul</p> <p>Blocajul receptorilor inhibitori GABA-ergici la diferitele niveluri ale SNC.</p> <p>Blocajul receptorilor inhibitori glicenergici preponderent în măduva spinală.</p> <p>Deficitul de GABA în neuronii cerebrali inhibitori</p> <p>Activarea centrelor motorii ale scoarței cerebrale și sistemului strio-palidar</p> <p>Activarea receptorilor opioizi cerebrali, hipoxia ?</p>	<p>Barbituricele.</p> <p>Benzodiazepinele (antagonism direct), barbituricele, Barbituricele (benzodiazepinele sunt puțin eficiente)</p> <p>Oxibutiratul de sodiu, vitamina B₆, barbituricele (benzodiazepinele sunt puțin eficiente)</p> <p>Atropina, colinoliticele centrale, benzodiazepinele.</p> <p>Naloxona, benzodiazepinele, Benzodiazepinele, barbituricele</p> <p>Nalaxon</p>
Tetanos	Blocajul neuronilor inhibitori ai măduvei spinale de către toxine,	Benzodiazepinele (doze mari), miorelaxantele periferice, anestezicele generale.
Meningite, traume craniene, arahnoidită	Creșterea tensiunii intracraniene, edemul cerebral, excitarea directă a centrelor motorii	Benzodiazepinele, terapie dehidratantă, sulfatu de magneziu, antihipoxantele.
Deregări ale circulației cerebrale acute	Tulburări locale și generale ale circulației cerebrale, edem cerebral, hipoxia.	Benzodiazepinele, barbituricele, antihipoxantele, terapie suportivă.
Eclampsia gravidelor, eclampsia renală	Autointoxicarea cu metaboliți, edem cerebral	Benzodiazepinele, terapie dehidratantă,
Supradozarea insulinei	Hipoglicemie acută, deficitul energetic cerebral.	Gluciza, epinefrina, glucagonu.

Tratamentul stărilor comatoase grave nu se limitează numai cu lichidarea hiperkineziei, deși aceasta are importanță hotărâtoare. În majoritatea cazurilor convulsile au un caracter clonico-tonic. În acest moment are loc stopul respirației, care este mai pronunțat, cu cât mai exprimată este componenta tonică (de obicei cea mai îndelungată). Aceasta duce la dezvoltarea hipoxiei, care susține reacția convulsivă, crește permeabilitatea barierei hematoencefalice și edemul țesutului cerebral. De aceea, terapia complexă a stărilor convulsive include următoarele elemente:

- a) utilizarea remedilor anticonvulsive, după posibilitate diferențiat (succesul tratamentului de multe ori depinde de insistența și oportunitatea lui, cu păstrarea tuturor măsurilor de precauție, care includ controlul permanent al respirației și nivelului tensiunii arteriale, cele mai bune rezultate se ating la administrarea anticonvulsivantelor pe parcursul primei ore de la începutul sindromului, atunci când la utilizarea lor întârziată, peste 3-6 ore, rata tatei crește brusc);
- b) susținerea funcției respiratorii (oxigen, la necesitate intubarea și respirația asistată);
- c) combaterea permeabilității crescute a membranelor și barierei hematoencefalice, edemului cerebral;
- d) măsuri de caracter etiopatogenetic (tratamentul chirurgical) al hemoragiilor cerebrale, traumei cerebrale, remedii antimicrobiene în meningită etc.

I. Clasificarea anticonvulsivantelor simptomatice după apartenența de grup:

- **Barbituricele hidrosolubile:** hexobarbital sodic, tiopental sodic, pentobarbital sodic, amobarbital, barbital sodic, fenobarbital sodic
- **Benzodiazepinele:** diazepam, fenazepam, lorazepam etc.
- **Sulfat de magneziu**
- **Derivații GABA:** oxibutirat de sodiu
- **Neuroleptice:** clorpromazină, droperidol, talamonal etc.
- **Miorelaxante periferice:** suxametoniu, anatraxon, pancuroniu etc.

II. Clasificarea anticonvulsivantelor simptomatice după capacitatea de a inhiba centrul respirator:

- **Remedii anticonvulsivante care slab inhibă centrul respirator:** benzodiazepinele, oxibutiratul de sodiu, lidocaina.
- **Remedii anticonvulsivante care inhibă puternic centrul respirator:** barbituricele, cloralhidratul, sulfatul de magneziu.

Barbituricele

Acupunea constă în inhibiția centrelor motorii superioare ale scoarței, hipocamului, sistemelor aferente, ce inițiază sau susțin convulsile și, într-o măsură mai mică a reflexelor motori polisinaptice ale măduvei spinării. Afinitatea mică și spectru larg de influență asupra SNC face posibilă utilizarea lor în convulsii de diverse geneză. Însă limitează administrarea lor mai frecventă acțiunea inhibitoare asupra centrului respirator și mai puțin a celui vasomotor, mai ales în stările patologice, ce duc la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice.

Se utilizează în doze minime, pentru jugularea sau preîntâmpinarea convulsiilor. Intravenos (ce e posibil doar în perioada dintre accese sau pe fondul anestezicelor generale) se administrează hexenalul și tiopentalul sodic - soluție de 1% - 10 ml. În caz de necesitate se repetă sau se injectează prin infuzie. Dacă intravenos nu e posibil se introduce intramuscular (hexenalul și tiopentalul sodic soluție 10% - 10 ml/10 kg, iar amobarbitalul, pentobarbitalul - soluție 5% - 5-10 și 2-5 ml, respectiv) sau rectal (hexenalul și tiopentalul sodic - soluție 5% - 10-20 ml, amobarbital, pentobarbital sodic soluție 5% - 5-10 ml). În aceste cazuri efectul apare peste 20-30 min.

Benzodiazepinele

Activează structurile GABA-ergice la diferite niveluri ale SNC, inhibă descărcările convulsive în hipocamp, micșorează implicarea celulelor piramidale ale scoarței, neuronilor cerebelului în reacție, în doze mari exercită efect miorelaxant central datorită amplificării inhibiției GABA-ergice asupra moto-neuronilor măduvei. Diazepamul, fenazepamul, lorazepamul fac parte din cele mai efective remedii anticonvulsivante. Ele mai slab inhibă centrul respirator, însă potențează acțiunea negativă a altor remedii de acest tip.

Cel mai des se administrează soluție 0,5% - 2-4 ml de diazepam dizolvată în 10-20 ml soluție izotonică sau glucoză, intravenos lent (1-1,5 min), la necesitate se repetă - 2 ml peste 10-15 min. La administrarea intramusculară (0,5% - 2-4 ml) efectul survine peste 2-3 ore datorită absorbției lente, din care cauză nu prezintă prioritate față de administrarea perorală. În aceste cazuri benzodiazepinele se utilizează doar pentru profilaxia convulsiilor.

Sulfatul de magneziu

Majorarea concentrației Mg în sânge duce la inhibiția SNC (5-6 mg%) sau anestezie generală (pană la 20 mg%). Mecanismul constă în antagonismul competitiv cu ioni de calciu în procesele de excitare a membranei presinaptice și eliberare a mediatorilor în fanta sinaptică. Ca rezultat are loc inhibiția difuză a transmisiei sinaptice, care e mai pronunțată în sistemele polineuronale și structurale ce funcționează intensiv (centrele convulsive). Se micșorează eliberarea acetilcolinei în sinapsele neuromusculare. La supradozarea lui are loc inhibiția centrului respirator. Ca antagonist se utilizează clorura de calciu (10% - 5-15 ml), care înlătură acțiunea toxică și anticonvulsivă.

Se introduce intravenos foarte rar - soluție 25% - 10 ml, sub controlul strict al respirației. Cel mai frecvent se administrează intramuscular - soluție 25% - 5-15 ml, însă efectul survine peste 2-3 ore, de aceea preparatul se folosește pentru profilaxia convulsiilor sau susținerea efectului preparatelor anticonvulsivante. Rectal nu se administrează, deoarece practic nu se absoarbe din tubul digestiv.

Oxibutiratul de sodiu

Derivat GABA, care ușor penetrează bariera hematoencefalică. Oprină eliberarea mediatorilor excitanți din terminațiile nervoase și inhibă membrana postsinaptică (crește efectele inhibitoare). Acestea din urmă survin, posibil, datorită hiperpolarizării membranei pre- și postsinaptice (influx de ioni de Cl⁻) a receptorilor GABA.

Preparatul de asemenea, micșorează acidoza intracelulară datorită influxului potasiului și înlocuirii hidrogenului.

Se administrează intravenos 1 fectul surșime peste 10-15 min și se menține 2-3 ore. Se recomandă de introdus lent pentru a preîntâmpna deprimarea respirației, excitația motrică, voma. De obicei, se asociază cu clorură de potasiu pentru a evita hipopotasemia.

Miorelaxanțele periferice

Se recurge la aceste remedii atunci când nu sunt efective celelalte remedii anticonvulsivante sau este necesară intubația ho-navului și transferul lui la respirație asistată.

Tratamentul stării de rău epileptic (status epilepticus). Accesele de convulsii aproape permanente (cu intervale de la câteva minute până la zeci de minute) sunt o stare de iminență vitală și cer terapie urgentă și eficientă. Pentru regularea stării de rău epileptic se utilizează următoarele preparate (dozele pentru adulți):

Diazepamul - soluție 0,5% în fiole câte 2 ml (de la 4 până la 12 ml). În prealabil dizolvat în soluție izotonică, se administrează intravenos lent sub controlul respirației. La reînnoirea convulsilor injectarea se repetă de 2-3 ori pe zi.

Barbitalul de sodiu (30 ml soluție de 2%) se administrează intrarectal după clismă evacuatorie. concomitent intramuscular se injectează soluție de 25% de sulfat de magneziu 10 ml. Dacă accesul nu se întrerupe timp de 1-3 ore, se repetă administrarea în rect a substanțelor anticonvulsive. 5 ml soluție de 25% de sulfat de magneziu intravenos lent. Ulterior intravenos lent se administrează soluție de 2,5% de clorpromazină 2 ml în 40 ml soluție de glucoză. În caz de excitație puternică, în lipsa dereglărilor circulatorii, doza clorpromazinei se va mări ora până la 100 mg (intramuscular). Cu scopul profilaxiei recidivelor, utilizarea clorpromazinei se va continua încă 2-3 zile.

Dacă starea de rău epileptic nu se opulează cu ajutorul diazepamului, poate fi utilizat tiopentalul de sodiu, care se administrează intravenos lent sub controlul respirației (în caz de necesitate - intubare și ventilație asistată) soluție de 1% în fiole câte 10-25 ml, apoi câte 5 ml peste fiecare 3-5 min până la încetarea deplină a convulsilor. Intramuscular se introduce 5-10 mg de diazepam. Narcoza superficială se prelungește încă timp de 12 ore după dispariția ultimelor convulsii.

Măsură extremă, asociată cu necesitatea intubării trahei și transferul bolnavului la ventilație artificială a plămânilor, este utilizarea narcozei combinate și miorelaxanțelor (tubocurarinei ș.a.). La ultimele se recurge în acele cazuri, când nu se poate atinge efectul cu alte remedii în cazul sindromului convulsiv grav.

După abolirea sigură a accesului, pe parcursul a câtorva zile, se prelungește terapia profilactică intensivă cu micșorarea treptată a dozelor preparatelor. devierece starea bruscă poate provoca recidivul de rău epileptic. În cazurile de măsură urgentă poate fi folosită narcoza inhalatorie (Morotan + protoxid de azot + oxigen). Pentru profilaxia și înăturarea dereglărilor cardiovasculare se utilizează remedii cardiotrope pentru stabilizarea membranelor, glucocorticoizi (prednizolol, dexametazonă etc.).

7.5. Analgezicele

Durerea este o senzație cu caracter de suferință, provocată de stimuli nocivi, ce semnalează o leziune tisulară potențială sau existentă. Durerea are o finalitate protectoare, inducând reacții de evitare a agresorilor cauzali (retragere, fugă), sau impunând imobilitatea regiunii lezate pentru a favoriza vindecarea și recuperarea. Acest tip de durere se încadrează într-o reacție generală de apărare cu predominanță simpatoadrenergică. Simptomul psihic caracteristic este anxietatea. Durerea acută netratată poate determina tulburări somatice și psihice grave complicate și dărmice sau poate evolua spre cronicizare.

Durerea cronică (cu o durată de peste 3 luni) - în polaritatea evolutivă boala continuă, cancer, nevralgii trigeminale sau glosafaringiene, unele boli psihice etc. - nu are reacții de apărare și nu aduce servicii biologice. Ea este caracterizată printr-un comportament depresiv, asociat cu fenomenul de ipohondrie, tulburări de somn, reducerea activității, polimedicație, atitudine de invaliditate cronică.

Durerea este inițiată de stimularea unor receptori senzitivi specializați - nociceptori - și se transmite către măduva prin fibre aferente nociceptive. Neuronii din cornele posterioare ale substanței cenușii din măduvă primesc informația nociceptivă venită prin neuronii ganglionari spinali și o difuzează pe 3 căi care asigură reflexele simpaticе și, respectiv, transmitia spre creier (mădușchi pe calea ascendentă antero-laterală).

Informația dureroasă poate fi modificată la nivel spinal prin intervenția unor neuroni intercalari inhibitori. Anumite formațiuni centrale - substanța cenușie periaeductală, nuclei rafeului median, formația reticulară laterală a mezencefalului, locus coeruleus - exercită de asemenea un control inhibitor asupra neuronilor din cornele posterioare ale măduvei implicați în senzația dureroasă. Informațiile primite de la măduvă și ajunse în diferite zone ale creierului permit integrarea superioară a senzației dureroase, impunându-i tenta afectivă de suferință și înglobând-o în procesul cognitiv general (percepția și aprecierea durerii). Locus coeruleus, corpi striati, talamusul hipotalamusul. Formațiunile limbice sunt încălcate de importanță pentru reacțiile centrale induse de durere.

Tratamentul sindromului de durere de diversă proveniență este una din problemele importante și umane ale medicinei. Cea mai radicală cale de rezolvare este înlăturarea cauzei durerii care nu întotdeauna se poate întâmpla și atunci se recurge la terapia patogenetică și, cu regret, la cea simptomatică. Durerea și așteptarea ei nu numai că provoacă la om o stare subiectivă împovărată și paralizează activitatea vitală dar este și cauza numeroaselor reacții patologice care de exemplu în traume, combustii, infarctul de miocard, pancreatită acută pot duce la instalarea șocului. De aceea profilaxia sindromului de durere și înlăturarea lui este una din problemele urgente a terapiei bolnavilor și victimilor. Anume pentru acest scop au fost elaborate și continuă intensiv să se elaboreze analgezice noi mai eficiente și inofensive.

Analgezicele sunt substanțe care selectiv deprimă senzația de durere fără a dereglă conștiința și alte tipuri de sensibilitate.

Clasificarea.

I. Preparatele cu acțiune preponderent centrală

A *Analgezice opioace*: morfină, trimeperidină, fentanil, sufentanil, metadonă, dextromoramidă, dextrometorfan, butorfanol, buprenorfină, pentazocină, piritramid etc

B *Analgezice neopioace*

- 1 Analgezice anupiretice (derivați paraaminofenolului): acetaminofen, fenacetină.
- 2 Preparate din diverse grupe cu efect analgezic: clonidină, amitriptilină, imipramină, ketamină, carbamazepină, valproat de sodiu, baclofen, somatostatină, calcitonină

C *Analgezice cu mecanism complex (opioace și monoaminergici)*: tramadol

II – Preparatele cu acțiune preponderent periferică.

A *Derivați acidului salicilic*: acidul aceti salicilic, salicilamidă, metilsalicilat, acetilsalicilat de lizină, diflunisal, salicilat de colină.

B *Derivați pirazoloner*: metamizol, fenilbutazonă, fenazonă, amnifenazonă, propifenazonă, clofezonă etc ,

C *Derivați eteroacrilacetici*: ketoroac.

7.5.1. Analgezicele opioace

Analgezicele opioace, morfince sau euforizante sunt medicamente cu acțiune analgezică intensă, însoțită de calmarea anxietății, sedare și euforie. Ele acționează asupra SNC favorizând procesele care controlează inhibitor durerea. Efectele sunt consecința acțiunii asupra unor receptori specifici, *receptori opioizi*, care corespund peptidelor opioide endogene. Ce reprezintă agonisții fiziologici.

În funcție de comportamentul față de receptori opioizi, substanțele din această clasă sunt *agonisți* (morfină, petidina, metadona, codena, trimeperidina, fentanilul); *agonisți parțiali* (agonisți-antagonisți: buprenorfină, butorfanol, pentazocină, nalbuphină, nalorfină), *antagonisți* (naloxonă, nalirexonă). Utilizarea substanțelor din primele două grupe este limitată de potențialul lor crescut de a produce *dependență*.

Analgezicele stupefiante (opioace) spre deosebire de cele nestupefiante, se caracterizează prin:

- 1 Efect analgezic exprimat în cadrul traumelor, infarctului de miocard, tumorilor
- 2 Influență specifică asupra SNC (dezvoltarea euforiei, dependenței fizice și psihice, toleranței, sindromului de abstinență).
3. Prezența antagoniștilor specifici

Clasificarea analgezicelor opioace după structura chimică

- 1 *Derivați fenantrenici*: morfină, hidromorfină, omnopon, codenă, hidrocodon, nalbuphină, buprenorfină, morfiling, dihidrocodeină etc ,
- 2 *Derivați fenilpiperidinei*: trimeperidină, fentanil, sufentanil, alfentanil, petidină, difenoxilat,

3. *Derivații difenilmetanului* (fenilheptilaminic): metadonă, dextropropoxifen, dextromoramidă, piritramidă,
4. *Derivații morfinei*: levorfanol, butorfanol
5. *Derivați acizului ciclohexanecarbonic*: tilidină
6. *Derivați benzomorfanici*: pentazocină, dezocină,
7. *Diverse grupe*: tramadol

Analgezicele opiacee se mai clasifică după proveniență

- a) naturale: morfina, codeina,
- b) de semisinteză: oxycodon, hidromorfon, heroină,
- c) de sinteză: petidină, tilidină, fentanil etc.

Opiul și morfina

Opiul (lat. opium, grec. opion - suc de mac din gr. opion - suc) este sucul uscat din capsulele încă verzi de mac alb - *Papaver somniferum album* - o specie de mac. Este constituit în proporție de 25% din alcaloizi - din care două grupe sunt farmacologic active - în primul grup incluzând morfina (10%), codeina (0,5%), tebaina (0,22%), cu structură fenantrenică și în al doilea grup - papaverină (10%), noscapină (6%), narceină (0,2%), cu structură izochinolinică, care sunt lipsite de activitatea analgezică și nu produc dependență. Alcaloizii nu sunt prezenți ca atare în planta proaspătă - ei se formează în urma reacțiilor de oxidare în sucul obținut din capsule.

Morfina este cel mai important alcaloid din opiu, care determină principalele acțiuni farmacologice asupra SNC și tractului gastrointestinal.

Acțiunea analgezică este intensă și selectivă. Cea mai caracteristică latură în acțiunea opiaceelor este aceea că ele înlătură durerea fără dereglări esențiale ale conștiinței. Alte tipuri de sensibilitate sunt afectate puțin. Analgezia se manifestă, în deosebi, prin înlăturarea caracterului de suferință a senzației dureroase - care devine suportabilă. Durerea continuă să fie percepută de ho-nos, dar implicațiile emoționale cu caracter de suferință - anxietate, panică, sindrom psiho-vegetativ - sunt atenuate. Durerea clinică, care este însoțită evident de suferință este mai puternic influențată comparativ cu cea provocată experimental - durerea prelungită, care are o componentă emoțională majoră, răspunde mai bine decât cea de scurtă durată.

Morfina și celelalte opiacee acționează la nivelul mecanismelor fiziologice centrale - care controlează senzația și suferința dureroasă, mecanisme ce implică sistemele peptidelor opioide (endogene), cel serotoninergic și noradrenergic. Sunt accentuate influențele inhibitorii asupra mecanismelor neuronale ale durerii. Este foarte probabilă și intervenția la nivelul formațiunilor cerebrale - care integrează senzația dureroasă și îi imprimă caracter de suferință (nucleus coeruleus, corpul striat), talamusul, hipotalamusul, formațiunile limbice).

Administrată în doze terapeutice, morfina produce sedare - o senzație de ameteală și ușoară confuzie, cu caracter plăcut (euforic) sau neplăcut - disforic. În caz de durere și anxietate - calmarea acestora este urmată de o stare de bine. Administrarea repetată sporește efectul euforizant. Uneori pot surveni tulburări psihice - gândirea și pierde secvența logică, imaginația se exacerbează. După doze mari, bolnavul adoarme, dar poate fi trezit cu ușurință. Efectul sedativ și euforizant, deși uneori

avantaj terapeutic reprezintă unul din factorii care favorizează dezvoltarea dependenței. La anumite persoane, morfina provoacă fenomenul de excitație. Acest comportament relativ rar este mai frecvent atunci când a caloidul se asociază cu scopolamina (pentru pregătire preoperatorie).

Mecanismul analgezic și al altor efecte centrale ale morfinei și opiaceelor în general se datorează interacțiunii acestora cu receptori specifici, numiți „receptori opioizi”, care sunt receptori naturali ai unor substanțe endogene numite „morfine” sau opioizi.

Endorfinele sunt peptide aparținând la trei grupe: enkefaline (met- și leu-enkefaline), beta-endorfine, dinorfine ș.a. Peptidele opioide reprezintă un mecanism fiziologic de protecție față de durere. Ele deprimă transmiterea informației senzitive asociate durerii și emișiei acționând probabil aproape atât presinaptic, cât și postsinaptic. Consecutiv, diminuează eliberarea și este împiedicată acțiunea neurotransmițătorilor excitațorii (în special substanța P), implicați în transmiterea senzației dureroase.

Opiaceele au afinitate pentru receptori endorfinei, numiți de aceea și receptori opioizi. S-a stabilit că preparatele acestui grup dereglează procesul de transmitere intracerebrală a impulsurilor de durere la diferitele niveluri. Opiaceele se leagă cu receptori opioizi specifici inhibitori în SNC fiind agonști ai acestor receptori (activatoare).

Cel mai mare număr de receptori opioizi s-au depistat în zonele cerebrale care participă la transmiterea și percepția durerii: mădușa spinării (nivelul spinal), trunchiul cerebral, talamus și hipotalamus, sistemul limbic, hipocampus, scoarța cerebrală (nivelul supraspinal). În sinapse receptori opioizi se situează preponderent pe membrana presinaptică și, probabil, în altele sinapse. Receptori opioizi participă la reglarea multor funcții cerebrale, fiind depistați și în alte organe, de exemplu, în tractul gastrointestinal.

Analgezicele opioide acționează stimulator asupra receptorilor opioizi care sunt acționați în mod natural de peptidele opioide endogene (structuri peptidice din categoria *endorfinelor*, *enkefalinelor* și *dinorfinelor*), în scopul limitării răspunsului la stimulii nociceptivi foarte puternici.

Receptori opioizi pot fi împărțiți în 3 categorii (μ , κ , δ - mu, kappa, delta), cu mai multe subtipuri μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , δ_1 și δ_2 . Au fost descrise, de asemenea, receptori sigma (σ) și epsilon (ϵ).

Receptori opioizi diferă după importanța funcțională, au localizare predominantă și reprezentare cantitativă în anumite structuri cerebrale și alte organe, diferă după afinitate față de diferitele liganden endogeni, analgezice opioide și antagoniști ai receptorilor opioizi (tab. 38). Acțiunea analgezicelor opioide la nivel sistemic se caracterizează: a) prin creșterea relativ mică a pragului de durere și eficacitate interioară a preparatelor în excitațiile suprapragale, de exemplu, la incizia pielii (necesită doze mari); b) prin inhibarea profundă a procesului de sumare a excitațiilor dureroase subpragale la toate nivelurile de transmitere a durerii, fapt care și akătuește baza fiziologică a analgeziei opioide; c) prin eficacitate preponderentă în durerile cronice survenite din organele interne cu interoreceptori relativ rari, adică în condițiile unde procesul de sumare a excitațiilor este deosebit de important pentru transmiterea lor,

d) prin prezența acțiunilor anxiolitice și euforizante, care inhibă așteptarea durerii „pregătirea” psihică la care atenuează percepția și aprecierea senzației de durere.

Din multitudinea modelelor privind mecanismul experienței dureroase, considerăm ca fiind mai pertinentă pentru teritoriul stomatognat **teoria porții de control** (emisă de Melzack și Wall în 1965), care a revoluționat teoriile despre durere, deschizând perspectivele orientării interesului către importanța măduvei și creierului în mecanismul durerii. Potrivit lui Melzack, transmiterea aferentă a impulsurilor, spre măduvă, este modulată de un mecanism de poartă, cu sediul în cornul dorsal. „Poarta” este reprezentată de creșterea activității în fibrele groase, de tip L, sau subțiri, de tip S. activarea fibrelor groase inhibă transmiterea impulsului nociceptiv (**închide poarta**), iar activarea fibrelor subțiri facilitează transmiterea (**deschide poarta**). Când impulsurile eferente pornite de la măduvă depășesc un nivel critic, se activează arile responsabile de comportamentul complex, secvențial și de caracteristicile *experienței dureroase*.

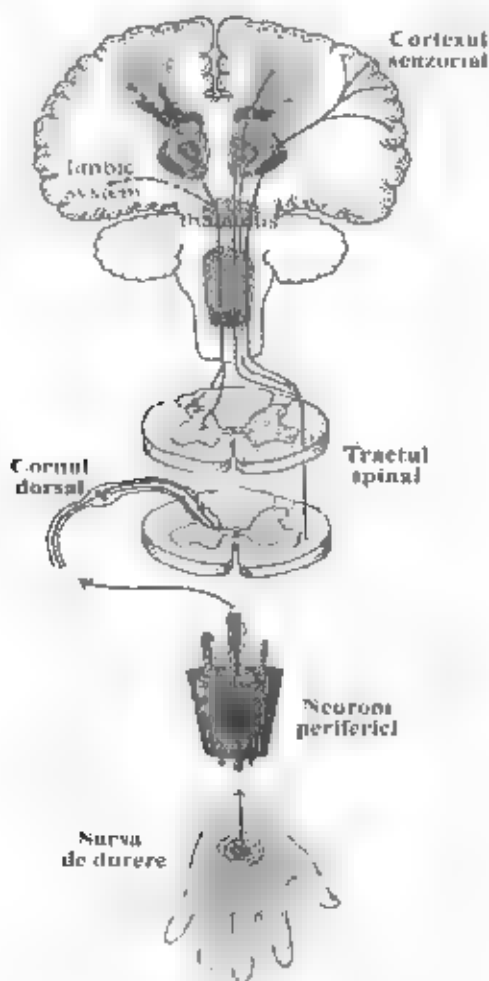


Fig. 11 Teoria porții medulare de control a nocicepției

Sistemul porții de control are ca substrat anatomic neuronii de proiecție (P) ai laminei II și interneuronii (I) laminei IV. Fiecare din acești neuroni primesc din periferie impulsuri prin fibrele groase (L) și cele subțiri (S). Fibrele groase (L) stabilesc sinapse facilitante (+) atât cu neuronii P, cât și cu interneuronii (I). În timp ce fibrele subțiri (S) stabilesc contacte sinaptice inhibitorii (-) cu interneuronii (I) și facilitante (+) cu neuronii de proiecție (P). Interneuronii (I) contactează presinaptic atât colateralele groase (L), cât și cele subțiri (S), realizând influențe inhibitorii (-). «Poarta» funcționează astfel în stare de repaos, când nu există niciun trafic neuronal, poarta este «închisă», neuronul de proiecție (P) este «inactiv». Când e activată fibra groasă (L), de exemplu, prin atingere, impulsul activează interneuronul (I), care «închide poarta» astfel se oprește transmiterea impulsului spre neuronul de proiecție. Astfel se evită transmiterea informației non-nociceptive prin căile nociceptive de conducere. Când e activată fibra subțire (S), de exemplu, prin înțepare, impulsul inhibă interneuronul (I), care nu mai poate opri astfel propagarea impulsului spre neuronul de proiecție (P). Prin urmare, «poarta» e «deschisă», iar traficul nociceptiv își urmează calea mai departe, inclusiv până la percepția durerii. Dacă în acest moment se activează fibra groasă (L), prin netezire, de exemplu, «poarta» se «închide» și apare starea de analgezie (astfel se explică de ce după ce în timp ce frecăm locul, înțepăt nu simțim durere).

În acest sens, autorii individualizează trei componente implicate în experiența dureroasă.

1. senzorial-discriminativă care oferă informații privind localizarea, intensitatea, tipul și durata stimulului dureros. Acest aspect este asigurat de tracturile laterale ascendente: talamus și cortexul somatosenzorial.

2. emoțional-afectivă care determină senzația neplăcută de durere și suferință, precum și acțiunea organismului de a evita stimulul. Este asigurat de tracturile mediale ascendente: substanța reticulată și sistemul limbic. De asemenea, este strâns legată de sistemul autonom nervos care determină răspunsul vegetativ (cardiac, respirator, gastrointestinal etc.) la durere.

3. cognitiv-evaluativă care cuprinde efectele experiențelor anterioare, anxietatea, atenția și condiționarea: valorile sociale și culturale. Se datorează, în principal, activității cortexului frontal și este dependentă de activitatea reticulară. Cortexul frontal pare să joace un rol important în medierea activităților cognitive și trăsăturile motivațional-afective ale durerii.

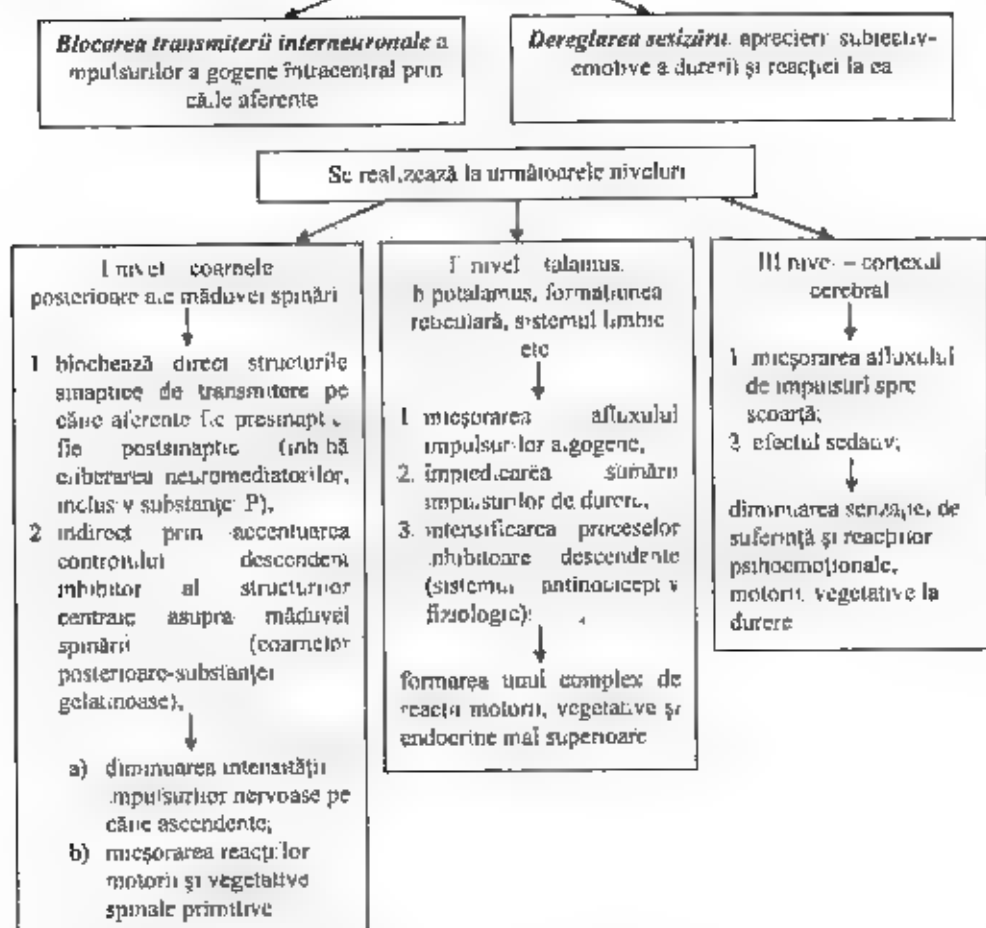
Influența asupra sferei psihice. Proprietățile psihotrope ale analgezicelor opioide (în special ale agonștilor) sunt cauza principală a dezvoltării dependenței și abuzului acestor preparate la remediile narcotice. Se evidențiază trei faze de acțiune a opioidelor asupra sferei psihice care se schimbă consecutiv. Aceste faze sunt mai ales pronunțate la utilizarea morfinei.

Caracterizarea tipurilor principale de receptori opioizi

Proprietățile receptorilor	Tipurile μ (mu)	δ delta	κ (Kapa)	σ (sigma)
	Subtipurile μ_1, μ_2	δ_1, δ_2	K_1, K_2, K_3	
Sistemul efector (mecanismul)	- adenilacilciclaza cuplată prin intermediul proteinelor G_i duce la mărișorarea conținutului de AMP $_c$, cuplat cu canalele pentru K^+ prin intermediul proteinelor G_o cu creșterea influxului de K^+ și hiperpolarizarea membranei	Ca și la μ	Cuplate cu canalele de Ca^{2+} prin intermediul proteinelor G_o cu diminuarea influxului de Ca^{2+} în celulă	
Activarea preponderentă - peptidele endogene - opioacele	Met-enkefalina, β -endorfină	Leu-endorfină, β -endorfină	Dinorfină	Nu e stabilă
Alitudinea față de nalorfină	Morfina, trimeperidină, fentanil, tramadol, piritamid etc			
	Buprenorfină		Pentazocină, butorfanol	
Alitudinea față de naloxonă	Antagonism	Antagonism slab	Sinergism	Sinergism
	Antagonism	Antagonism slab	Antagonism slab	Antagonism slab
Importanța funcțională	μ_1 controlul inhibitor asupra transmiterii și percepției, durerii preponderent la nivelul supraspinal, euforie, sedare, dependență psihică, creșterea tonusului muscular, năuse, mioză, efect emetizant μ_2 inhibarea respirației, analgezie spinală, încetinirea tranzitului intestinal	- Analgeza spinală Efecte endocrine (hormoni de creștere), Efecte vegetative (hipotensiune)	K_1 analgezie supraspinală K_2 rol necunoscut K_3 - analgezie spinală, sedare, disforie	Disforie, haucinație, stamularea respirației și circulației

După V Stoescu „Bazele farmacologice ale practicii medicale” (vol. I ..) București 2004

Analgezicele opiacee



1 Faza de euforie morfonică la nenarcoman este slab pronunțată și de durată mai scurtă (fig. 12). Se manifestă prin atenuarea emoțiilor negative, anxietății, fricii prin comutarea atenției la emoții și gânduri plăcute sau neutrale, într-o oarecare confuzie mentală. Efectul euforizant al morfinei își aduce aportul în fenomenul de analgezie, mai ales, la pacienții anxioși, excitați, însă nu există dependență directă în șirul analgezicelor opioide. La bolnavii care folosesc morfina pentru prima dată, euforia pronunțată se întâlnește destul de rar - aproximativ în 8% din cazuri.

Euforia este baza fiziologică pentru evoluția dependenței.

2 Faza de somn morfonic este mai pronunțată la nenarcoman. Somnul este însoțit de visuri plăcute, uneori fantastice și este necesar bolnavilor care din cauza durerii sunt chinuți și nu sunt în stare să adoarmă.

3 Faza de abstinență morfonică poate fi latentă sau să lipsească la nenarcoman și de obicei poartă caracter grav la pasionați. Ea se manifestă prin acutizarea senzației de durere, reluarea anxietății, fricii, emoțiilor negative, apariția unui șir de modificări vegetative nedorite (aritmii, tahicardie, greață etc.). Aceste dereglări pot fi

periculoase la pacienții cu infarct de miocard, în perioada postoperatorie. Neurolepticele, beta-adrenoliticele, clonidina, M-colinoliticele centrale atenuează simptomele de abstenență.

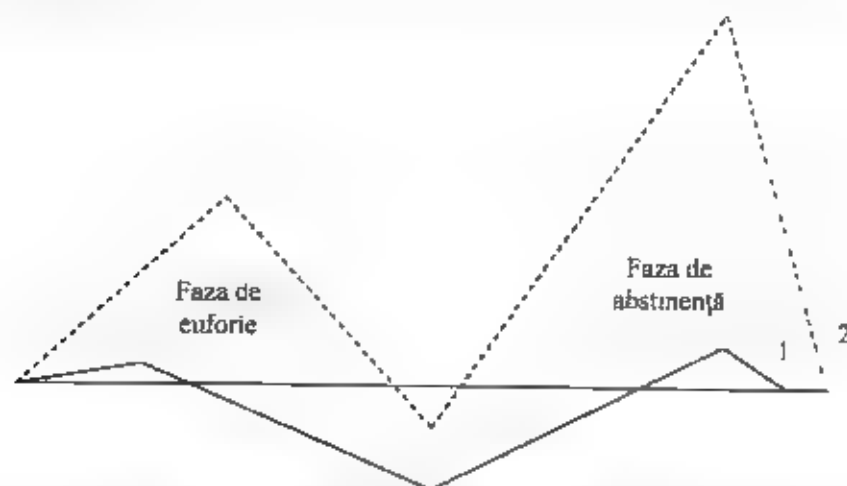


Fig. 12. Pronunțarea relativă a fazelor acțiunii morfinei la persoanele, care au folosit pentru prima dată preparatul (1) și la narcomani (2).

Alt caracter de acțiune asupra sferei psihice au analgezicele opiacee agonisti-antagoniști (pentazocina, butorfanolul). Ele practic nu provoacă euforie, efectul sedativ și faza de somn sunt bine pronunțate, faza de abstenență este atenuată, dependența la aceste preparate apare mai lent, decât la preparatele din grupa morfinei. Euforia este slab pronunțată și la astfel de preparate ca tramadolul, pirritamida.

Influența asupra respirației. Morfina și alte opiacee deprimă centrul respirator prin stimularea unor receptori μ (μ_1) de la acest nivel și în scade reactivitatea la acțiunea excitantă a dioxidului de carbon. Pentru dozele terapeutice, debitul ventilator nu este practic modificat, deoarece micșorarea frecvenței este compensată de creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii; totuși se produce oarecare retenție de dioxid de carbon.

În doze mari, respirația devine rară și superficială, iar debitul ventilator scade marcat. În intoxicație, respirația poate deveni periodică (de tip Cheyne-Stokes) și, în cele din urmă, se oprește prin paralizie centrală. Cu regret, practic toate medicamentele, care potentează analgezia opioidă, potentează și acțiunea inhibitoare a preparatelor asupra centrului respirator.

Opiaceele traversează bariera placentară și pot manifesta acțiune neaforabilă asupra centrului respirator al fătului. Aceasta este necesar de luat în considerare la anestezia nașterilor, deoarece utilizarea analgezicelor (mai ales, agonistilor) sporește frecvența asfixiei la nou-născuți.

Inhibarea de către morfină a centrului respirator este utilă numai într-un caz: ea se administrează în dispneea acută în astmul cardiac, edemul pulmonar. Centrul este deprimat și sensibilitatea la aferențele vagale diminuează.

Efectul antitusiv este intens, dar rar utilizat din cauza pericolului de dependență.

De asemenea, aceasta înăbușește drenajul căilor respiratorii și influențează negativ în perioada postoperatorie (creșterea frecvenței atelectazelor și pneumoniilor), dar acțiunea antitusivă a opioaceelor (cudemal, etilmorfina) se utilizează în tusea seacă chinătoare deși actualmente sunt înlocuite de preparatele noi (dextrometorfan, gluucetină, pronoxidiazină etc.)

Efectele asupra tubului digestiv sunt complexe și se datorează acțiunii asupra unor receptori morfinași situați în plexurile nervoase intramurale. Motilitatea stomacului scade, dar crește tonusul porțiunii antrale și a duodenului incipient. De asemenea, crește tonusul intestinal, mai ales la nivelu sfincterelor pot apărea spasme urmate uneori de scurte perioade de hipotonicitate. Contractiile ritmice nepropulsive ale intestinelui sunt favorizate, dar undele peristaltice propulsive diminuează. Sunt inhibate secrețiile gastrică, biliară și pancreatică. Ca rezultat al acestor acțiuni tranzitul intestinal este întârziat, constanța scaunului crește și se produce constipație. Efectul este predominant de natură periferică, al. fost descrise acțiuni de tip *antinociceptiv*, *sedativ* și *opioid* asupra neuronilor din plexurile intramurale și asupra musculaturii netede. Constipația apare de regulă ca efect ne dorit. Uneori, întârzierea tranzitului poate fi utilă pentru combaterea durerii. Efectul constipant al opiuului, gubhera de opiu, extractu uscat, tinctura răcorii se folosește în tratamentul simptomatic al durerii neinfecțioase și după intervenții chirurgicale pe rect. Actualmente cu acest scop se folosesc substanțe sintetice și opioaceelor (derivati feni piperidine) - difenoxil, loperamid - cu acțiune selectivă asupra tractului gastrointestinal (a administrarea internă ei nu se absorb din tubul digestiv). Utilizarea acestor preparate în diaree nu exclude terapia antimicrobiană respectivă.

În doze terapeutice, morfina **contractă sfincterul Oddi**, care poate duce la creșterea presiunii biliare, cu dureri însoțite de creșterea amilazei și lipazei plasmatice (ce poate persista 24 de ore după o singură doză).

Tonusul și amplitudinea contractiilor uterale sunt de obicei mărite, dar la persoanele la care morfina scade evident diureza, motilitatea uretră și poate fi diminuată. De asemenea, crește tonusul mușchilor detrusor și al sfincterului vezicii, fapt ce face micțiunea dificilă. Tonusul și contractiile fazice ale uterului sunt diminuate și travaliul prelungit.

În doze mari produce **bronhospasm**, probabil prin acțiune *histamino-eliberatoare*. Starea astmatică poate fi înăbușată, la aceasta contribuind de asemenea, depri marea respirației și reflexu de tuse precum și uscarea secretelor.

Astfel, analgezicele opioace manifestă în general acțiune **spasmogenă**.

Morfina se referă la analgezice, care printru acțiune slabă asupra funcției sistemului cardiovascular. Chiar și la administrarea intravenoasă morfina provoacă hipotensiune nesemnificativă și tranzitorie bradycardie, ceea ce în asociere cu alte proprietăți ale ei (anxiolitică, analgezic sigur) o face ca fiind unul din analgezicele de elecție în infarctul miocardic. Mai pronunțat asupra tonusului vascular acționează analgezicele grupu feni piperidine (trimeperidina, fentanilul). Modificând puțin nivelul tensiunii arteriale în condițiile fiziologice normale, acestea contribuie la evoluția hipotensiunii la persoanele cu volum circulant scăzut, insuficiență cardiovasculară. Fentanilul produce bradycardie pronunțată. Morfina și alte opioace dilată vasele

cerebrale consecutiv creșterii bioxidului de carbon determinată de deprimarea respirației fapt ce duce la creșterea presiunii lichidului cefalorahidian. Vasele ciliare sunt, de asemenea, dilatate ce poate induce congestia pietrii, sudorație și eventual prurit (prin componenta histaminică).

Analgezicele opiacee agoniști antagoniști (pentazocină și mai puțin butorfanolul) cresc tensiunea arterială și presiunea în artera pulmonară, frecvența contracțiilor cardiace, necesitatea miocardului în oxigen, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială și vasoconstricție a vaselor periferice. Buprenorfina, tramadolul, piritramidă influențează puțin indicii hemodinamici.

Alte efecte ale analgezicelor opiacee. Morfina produce greață (la 20-40% bolnavi) și vomă (la 10- 5% bolnavi) condiționate de excitarea hemoreceptorilor trigger zonei din bulbul rahidian. Alte opiacee mai rar produc aceste efecte. Unul din efectele adverse des întâlnite este vertijul (la 60-85% bolnavi) legat de includerea în reacție a aparatului vestibular.

Excitând centrul nervului oculomotor, opiaceele au capacitatea de a produce mioză, ce poate avea importanță la diagnosticarea intoxicației și narcomaniei.

Dozele mari pot provoca deprimarea centrului termoreglativ cu tendință de hipotermie, influențarea secreției adenohipofizare și scăderea secreției de hormon, luteinizant, foliculostimulant, corticotropic (ACTH), tirotropic și a prolactinei (amenoree, impotență).

Morfina se absoarbe puțin și inegal din intestin, dar renește de la locul injectării subcutanate sau intramusculare. Distribuția se face în întregul organism, dar cantitățile ajunse în creier sunt relativ reduse. La copiii mici, bariera hematoencefalică este mai permeabilă, ceea ce explică toxicitatea mare a acidului. Morfina trece prin placentă în 3-6 minute de la injectarea la mamă, poate provoca deprimare respiratorie la nou-născuți. În organism se metabolizează în special prin glucuronid-conjugare. Se elimină urinar (ca morfina 3-g glucuronid) și în mică măsură ca atare. 90% se elimină în primele 24 ore. 7-10% se secretă biliar (ca glucuronid), eliminându-se prin scaun.

Caracterizarea comparativă a analgezicelor opiacee. Deosebiri le preparatelor după unele poziții au fost efectuate mai sus, ca confruntarea morfinei cu alte preparate mai noi; aceste diferențe se manifestă mai expresiv (tah. 19). Alegerea preparatului pentru tratamentul bolnavului se efectuează, ținând în considerație deosebirile farmacodinamice dintre preparate.

Deși, adeseori în prospectele de reclamă și ghiduri se punctează deosebirile dintre preparate după capacitatea de a provoca narcomania, atitudinea către toate analgezicele opiacee trebuie să fie similară, fiecare din ele este stupefiant (narcotic), și păstrarea lui, eliberarea, prescrierea și utilizarea se supun aceluiași reguli.

Indicațiile pentru administrarea analgezicelor opiacee

I. Traume și combustii grave. În catastrofe limitate și în masă în ordinea asistenței medicale urgente pentru analgezic și profilaxia șocului poate fi utilizat oricare din preparate. Dacă lipsește inhibiția respirației, de obicei, de preferință este morfina (una - două pr. ze). Însă utilizarea ei în practica zilnică de urgență este periculoasă din punct de vedere narcologic. De aceea, de obicei, se utilizează trimeperidina, deși, datele despre pericolul, mai mic ca narcotic sunt suspecte.

Caracterizarea comparativă a analgezicilor opiacei

Indicii	Morfina*	Trimeperidina	Fentanil	Pentazocina	Butorfanol	Buprenorfina	Tramadol	Piritramidă
Dozele analgezice medii; mg (parenterale)	10	20-40	0,1	30	2-3	0,3	50-100	7,5-15
Durata acțiunii, ore	4-5**	3-4	0,5-1	2-3	3-4	5-6	3-5	5-6
Activitatea la administrarea perorală	inferioară	inferioară	Nu se utilizează	superioară	inferioară	superioară	superioară	moderată
Euforie, acțiune anxio-litică	+++	++	+	±	+	++	±	+
Inhibarea respirației	+++	++	+++	+	+	+++	±	++
Hemodinamica	bradicardie	modifică puțin	bradicardie hipotensiune	tabicardie	hipertensiune	nu modifică	rare tahicardie hipotensiune	rare hipotensiune
Acțiune spasmogenă	+++	+	+++	+	+	++	±	+
Greață, vomă, %	35-46	2-35	rare	6	6	6-10	5	5
Fenomene de abstinență (pronunțate)	+++	+++	++	+	+	++	±	+

Notă: * - preparatul neogalenic al opiu și omoponului conține 48-50% morfina și respectiv este de două ori mai puțin activ. Prezența cantității mari de alcaloizi cu acțiune spasmolitică miotropă (papaverină etc.) influențează puțin activitatea spasmogenă a preparatului, în această privință el mai slab spasmogenează organele cu musculatură netedă. În rezoluție cu morfina.

** - preparatul morfinic, care reprezintă soluție 0,5% de ciorhidrat de morfina în soluție de 30% de polivinilpirrolidonă (1 ml conține 5,5 mg morfina), posedă acțiune de lungă durată. Se administrează numai intramuscular o dată în 24 de ore excedind din calculul 0,1 mg/kg. Efectul analgezic se prelungește 22-24 de ore.

+++ - manifestă acțiune spasmogenă slabă asupra căilor uroexcretorie, relaxează colul uterin, crește volumul și contractilitatea miometrului.

Gradul de pronunțare a efectului: ++++ foarte puternic; +++ puternic; ++ moderat; + slab.

Mai bune în această privință sunt pentazocina, butorfanolul, buprenorfina, tramadolul care mai puțin influențează respirația și hemodinamica. Se poate utiliza și fentanilul, luând în considerație durata lui de acțiune (aproximativ 1 oră) și acțiunea inhibitoare asupra centrului respirator. De obicei, analgezicele în aceste indicații se folosesc subcutanat sau intramuscular în doze terapeutice medii. Pentru înlăturarea componentei psihogene a șocului (stresul) este indicată administrarea preparatelor psihosedative (diazepam, droperidol etc.), luând în considerație starea respirației. În toate afecțiunile însoțite de dureri intense care nu pot fi cauzate prin medicația etiopatogenetică (antispastice, vasodilatatoare etc.), sunt utilizate analgezicele antiinflamatorii sau analgezicele opiacee cu acțiune mai slabă și potențial de dependență mic (codeină, propoxifen).

- 2 Pregătirea preoperatorie în componența premedicației medicamentoase și durerile postoperatorii.
- 3 În infarctul acut de miocard mai des se utilizează morfina sau fentanilul, cea mai bună este calea intravenoasă de administrare.
- 4 În colici renală, ureterală și pancreatică acută. În colicele renale, ureterale preparatul de elecție se consideră trimeperidina, în cele biliare pentazocina. Asocierea cu spasmoliticele miotrope și colinolitice este obligatorie.
- 5 Durerile cronice puternice cauzate de cancer. Analgezicele opiacee se utilizează fără limitări cu scopuri umane pentru ușurarea suferinței bolnavului. Preferință au preparatele care sunt eficiente la administrarea perorală (tramadol, pentazocină) și sublingvală (buprenorfina). Pe măsura dezvoltării toleranței dozele preparatelor se măresc și se asociază cu tranchilizante, barbiturice.
6. Anestezie spinală și epidurală (morfina).
- 7 Neuroleptanalgezie (fentanil plus droperidol).
- 8 Ataralgezie (fentanil plus diazepam).
- 9 Edem pulmonar acut. În acest caz morfina acționează favorabil prin calmarea, deprimarea respirației și vasodilatație periferică (micșorarea rezistenței periferice ușurează lucrul inimii).

Contraindicații în inhibarea respirației, bolile acute ale organelor abdominale până la hotărârea problemei intervenției chirurgicale, traumele craniocerebrale. În ultimul caz administrarea analgezicelor este periculoasă deoarece există probabilitatea superioară a inhibării respirației și provocării edemului cerebral. Toate preparatele acestui grup sunt contraindicate copiilor până la 3 ani.

Toxicitatea acută a morfinei este mare. Există posibilitatea apariției de fenomene toxice grave pentru doze ce depășesc 30 mg subcutanat. Dozele mai mari de 60 mg subcutanat sau 120 mg oral pot fi mortale. Intoxicația acută se manifestă prin confuzie mintală, respirație superficială, bradipnee (uneori patologică de tipul Cheyne-Stokes), hipotonie, moarte pronunțată, hipotermie și, în stadiu agonice, colaps, midriază, paralizii respiratorii. Ca tratament, se recomandă, în primul rând, menținerea liberă a căilor respiratorii și asigurarea unei respirații adecvate. Se injectează intravenos naloxonă sau nalorfină, care combat deprimarea respiratorie, acționând ca antidoturi specifice (tab. 40). Totodată se efectuează tratamentul simp-

tomatic, lavajul gastric cu soluție 0,02% de permanganat de potasiu, încălzirea otrăvitului, golirea vezicii urinare (cateterizare) Pentru înlăturarea acupun spasmogene a analgezicului asupra tractului gastrointest. nal și căilor uroexcretore se recomandă administrarea spasmoliticeilor

Labelul 40

Asistența medicală în intoxicația acută cu morfină

<i>Nr. d/o</i>	<i>Înlăturarea și detoxicarea toxinei</i>	<i>Restabilirea funcțiilor vitale ale organismului</i>
1	Spălături gastrice repetate cu soluție 0,02% de permanganat de potasiu	Soluție 0,1%-1 ml de atropină sulfat subcutan
2	Purgative saline: sulfat de magneziu, sulfat de sodiu 30,0	Inhalarea oxigenului.
3	Diureză forțată	Analeptice respiratoru: sol 1,5%-2,4 ml de etimazol intramuscular, intravenos de 1-2 ori în zi, ventilația artificială a plămânilor, 2 ra. de niketamidă subcutanat
4	Administrarea intravenoasă a soluției 4%, de hidrocarbonat de sodiu, sol 5% de glucoza, sol. 0,9% de clorură de sodiu	Încălzirea corpului
5	Dializă peritoneală	Soluție 5%-3 ml de clorură de tiamină, intramuscular
6	Soluție 0,5% nalorfină clorhidrat, soluție 0,04% naloxonă clorhidrat, 1,2 ml intravenos cu repetare peste 10-15 min (însă nu mai mult de 8 ml)	

Intoxicația cronică cu analgezice opioide (narcomania). Folosirea repetată a morfinei provoacă dependență caracteristică morfinomania, încrucișată pentru toate opiaceele. Apariția dependenței de opiacee este potențial posibilă la fiecare om, dacă preparatele se folosesc îndelungat. La persoanele, la care morfina la primele administrări produce euforie și senzații subiective plăcute, narcomania se dezvoltă ușor. Dimpotrivă, la persoanele cu reacție emoțională negativă la preparat (greață, vomă, vertij etc.), dependența evoluează rar. Desori în generarea narcomaniei sunt vinovați lucrătorii medicali, care indică analgezicele opiacee prea generos, fără des-tule argumente și control. Deosebit de periculoasă și distrugătoare este narcomania la copii. Viața narcomanului este mizeră și scurtă.

Dependența psihică este favorizată de efectul euforizant și de terenul psihic al bolnavului - persoane anxioase, cărora ca marea durerii și/sau sedarea, senzația de sațietate sexuală, de protejare împotriva agresiunilor le conferă o stare de bine. Aceasta contribuie unui comportament dominat de preocuparea de a procura tox. cul.

pentru care morfinomanii, de obicei pasivi și liniștiți, sunt capabili să comită acte antisociale. *Toleranța și dependența fizică* se dezvoltă repede – în câteva zile – când se injectează doze terapeutice mari la intervale de 4-6 ore. În câteva săptămâni când se injectează 2 doze zilnice susceptibile de a diminua progresiv sunt ana gezia, sedarea și fenomenele toxice. Morfinomanii pot ajunge să suporte doze de 100-500 ori mai mari decât cele terapeutice. Sensibilitatea revine treptat, devenind normală la 8-10 zile după sistarea administrării drogului.

La început narcomanii încă își păstrează capacitatea de muncă și practic duc un mod obișnuit de viață. Pe măsura progresării maladiei psihice se schimbă brusc. Ei devin nervoși și iritabili, voinea slăbește, se pierde inițiativa, simțul datoriei și demnității proprii. Bolnavii devin indulgenți (nepăsători). Cerul intereseelor se limitează numai la obținerea drogului. Forțele fizice se epuizează, capacitatea de muncă scade, se dereglează somnul. Apare dereglarea sensibilității dermice, hiperhidroză, tahicardie și alte tulburări vegetative. Pierderea poftei de mâncare duce la pierderea rapidă în greutate (cașexie).

După administrarea opioidului narcomanul trăiește senzații plăcute, similare celor care apar la folosirea alcoolului. El este înalțat, ochii lăcesc, mișcările și vorbirea sunt rapide. Dispoziția este ridicată, omul devine vesel, vorbăreț, îndrăzneț. Această fază de euforie la narcoman este cu mult mai puternică și de lungă durată, decât la omul care a folosit drogul pentru prima dată (fig. 13). Faza somnului la narcoman este de durată scurtă.

Particularitatea caracteristică a narcomaniei opiacee pentru bolnav este faza de abstinanță (addicția morfinică) extrem de pronunțată și chinuitoare. Dependența fizică constrânge la folosirea în continuare a morfinei pentru a evita sindromul de abstinanță. După câteva ore de la oprirea toxicului morfinomanii dezvoltă progresiv un complex de simptome. Lipsirea narcomanului de drogul viciat produce dereglări grave ale psihicii, funcției organelor interne. O parte dintre acestea se încadrează într-un comportament intențional, urmărind convinsgera enturajului de necesitatea administrării drogului, dar cea mai mare parte sunt determinate în mod real de privarea organismului de morfină. După 8-12 ore de la ultima doză, bolnavii sunt excitați, gem, strigă, apar rîmure, lacrimație salivară, pește urme o mică porneală de somn ne înștit, apoi anxietate, iritabilitate, tremur, nevemie slăbiciune, mîdriază, căscături repetate, alternanțe de bufeuri cu sudare excesivă și frisoane cu piloerecție, anorexie, greață, vomă, colici, mișcări, dureri osoase, tahicardii, hipertensiune, ejaculație sau orgasm, se prind, se deshidratează, deroul lui acidobazic, cetoză și bolnavul poate intra în colaps. Sindromul care durează maxim până la 48-72 de ore, atenuază treptat și dispare în decurs de 7-10 zile, dar simptome reziduale minore, de natură psihică și vegetativă, pot persista timp de luni sau ani. Injectarea morfinei sau altui opioid mediat înlătură simptomele de abstinanță. Astfel, dacă la început narcomanul își administrează narcoticul pentru obținerea euforiei („dependență psihică”) apoi mai departe scopul principal al utilizării opioidului devine în ăturarea abstenenței („dependența fizică” de drog).

Paralel cu dezvoltarea narcomaniei apare și toleranța. Pentru obținerea efectului respectiv narcomanul trebuie să-și administreze doze tot mai mari de morfină

sau de substituentul ei. Sunt desigur cazuri când narcomanul administrează câte 0,014 g de morfină, pe când doza letală, de obicei, alcătuieste 0,5 g. Dependența de morfină poate fi satisfăcută cu orice preparat din această grupă. Din preparatele opioide cel mai periculos în privința evoluției dependenței este heroina. Producerea și utilizarea acestuia este interzisă de lege. În cazurile grave de morfomanie, afară de cele expuse, apar diferite complicații: inflexii (datorită injectării în condiții neigienice), reacții de hipersensibilitate, frecvența sinucidelor și a cazurilor de moarte violentă este mare.

Pentru tratamentul adicției morfinice sau a dependenței de alte opiacee este necesară, în primul rând, sistarea administrării toxicei. Pentru a evita sindromul de abstinență gravă, morfină se înlocuiește cu metadonă (un analog al morfinei) care suprimată la rândul ei după circa 10 zile provoacă un sindrom de abstinență relativ benign. După dezintoxicare se pot administra timp îndelungat antagoniști de fenu' naloxoni sau etorixaneni, care conferă protecția față de eventuala reluare a toxicei, evitând dependența și sindromul de abstinență inclusiv elementele de condiționare a acestora. În general, tratamentul dependenței morfinice este foarte dificil, considerând caracterul farmacologic, suprapunându-se unor factori de condiționare terenu' psihopatologic și problemelor de ordin social. Tratamentul narcomaniilor se efectuează de către psihatri în instituții specializate.

Morfina (și celelalte opiacee) trebuie evitată în toate situațiile în care riscul dependenței depășește beneficiul terapeutic. Deprimarea respirației poate fi periculoasă în cursul anesteziei generale și postoperator, ca și în diferite afecțiuni însoțite de insuficiența respiratorie. Căut pu monar, emfizem, cist bronșică, astm bronșic, administrarea în timpul travaliului poate fi cauza de asfizie a nou născutului. Este necesară prudența în caz de traumatisme craniene, unde consecințele deprimării respirației și creșterii presiunii intracraniale pot fi grave. Morfina nu trebuie folosită după intervențiile chirurgicale asupra tractului biliar și în pancreatită acută hemoragică, deoarece produce spasmul sfincterului Oddi. Incidența distensiei abdominale și a retenției de urină postoperator crește atunci când analgezicul este administrat ca medicament preoperator sau pentru calmarea durerilor postoperatorii.

În cazul inflamației prostate, este favorizată retenția acută de urină. Morfina este, în general, contraindicată la alergici, unde eliberarea de histamină este periculoasă. Mă vedemul și vârstă înaintată impun prudență în dozare, sensibilitatea este crescută. În insuficiența hepatică nu trebuie injectate doze repetate din cauza detoxificării necorespunzătoare. Morfina este contraindicată la copii mici.

Opiaceele, în utilizare repetată și prelungită de către narcomani, determină modificări și la nivelul cavitații bucale. Astfel apar semnele ceea ce contribuie alături de alți factori: igiena bucală defectară, consum excesiv de hidrocarburi de sodiu la dezinfectarea rapidă a dinților și la apariția de chei la angulura, carminctura bucală și leziuni erozive la nivelul limbii din cauza frecării excesive a limbii de dinți în contextul stimulării psihomotorii. Coexistența frecventă a acestor semne la nivelul cavității bucale, în cazul toxicomaniilor, indică problema rolului stomatologicului în depistarea stării de toxicomanie.

Codeina sau metilmorfina, un eter al morfine, care se găsește în cantități mici

în opiu (0.5%), este preparată obișnuit din morfină. Are acțiune analgezică mai slabă decât morfina și este un antitusiv eficient. Pericolul de dependență este comparativ mic. Deprimă puțin respirația. În scop analgezic central, se utilizează doze orale de 10-50 mg de 2-4 ori/zi, în timp ce în scop antidiareic sau antitusiv se utilizează în doze de 10-20 mg de 2-3 ori/zi.

Etimorfina are efect analgezic central comparabil cu al codemei, dar deprimarea respiratorie este mai redusă. Se utilizează ca antitusiv și analgezic central, oral, în doză de 10-20 mg de 2-4 ori/zi.

7.5.2. Alte analgezice opiacee

S-au studiat numeroși derivați semisintetici ai morfinei și multe analgezice opiacee sintetice (opioizi) pentru a găsi substituentul ideal al morfinei. Deși mulți din acești compuși au efecte analgezice superioare morfinei la doze echivalente, toți au efecte deprimante respiratorii și prezintă risc crescut de dependență.

Meperidina (Petidina[®]) este primul analgezic opioid complet sintetic. Are un nucleu fenil piperidinic. Diferită de morfină prin durată mai scurtă de acțiune (2-4 ore), doză de 10 ori mai mare pentru a produce analgezie echivalentă (100 mg) și efect pupilar de midriază (prin acțiune atropin-like) în loc de mioză. Este mai puțin spastic, crește slab presiunea intracraniană, efectul constipant este redus, nu modifică contracțiile uterine în timpul travaliului. Deși deprimă respirația ca și morfina, dozele echianalgezice injectate în travaliu afectează mai puțin respirația la nou-născut. Dozele mari de meperidină pot provoca fenomene de excitație centrală. Există același risc de dependență ca și pentru morfină, dar toleranța se dezvoltă mai lent, sindromul de abstinanță apare mai repede, este de durată mai scurtă, iar fenomenele vegetative sunt mai slabe.

Meperidina se folosește ca analgezic, *fund de elecție în culici*, deoarece posedă efecte anticolinergice și produce relaxarea musculaturii netede gastrointestinale biliare și urinare. La nivelul uterin nu prelungeste durata travaliului, dar provoacă depresie respiratorie la nou-născut (poate fi folosită pentru analgezia obstetrică în administrare peridurală sau intrarahidiană la naștere). Meperidina se indică pentru realizarea analgeziei în timpul intervenției chirurgicale (injectabil i.v. sau i.m. în doză de 50-100 mg). O altă indicație o reprezintă combaterea frisoanelor (injectabil i.v. lent, în doză de 20-30 mg).

Metadona este un opiaceu derivat de difenilmetan cu acțiune pe receptori μ , care realizează efect analgezic central asemănător ca intensitate cu cel al morfinei, dar prezintă risc de dependență mult mai redus. Raportul între doza orală și cea injectată este mai favorabil decât pentru morfină (se absoarbe mai bine din intestin). Durata de acțiune a unei doze terapeutice este de 3-5 ore, administrarea repetată duce la prelungirea efectului (datorită acumulării lente în țesuturi). Pentru dozele echianalgezice, efectele ne dorite sunt asemănătoare celor ale morfinei. Potențialul de dependență este comparabil cu al acestora, dar toleranța se dezvoltă uneori ceva mai lent, sindromul de abstinanță apare mai târziu după sistarea drogului (la 24-48 de ore) și este mai atenuat și mai prelungit.

Metadona este indicată ca analgezic, câte 5-10 mg subcutanat sau 5-15 mg oral fiind avantajasă, mai ales în durerile cronice. De asemenea, este utilă în cadrul curei de detoxifiere a morfinomanilor pentru prevenirea sindromului de dependență gravă. Administrarea orală a metadonei previne și sindromul de abstinanță determinat de întreruperea administrării heroinei datorită dependenței întrucât între aceste două substanțe.

Dextromorfană este asemănătoare structural și farmacodinamic cu metadona.

Dextropropiofenol este un compus de sinteză chimică înrudit cu metadona. Activ mai ales în administrare parenterală, este util în dureri de intensitate moderată în bolnavi ce nu răspund sau nu suportă acidul acetilsalicilic. Riscul de dependență la propoxifen este minim.

Hidrocodona și oxycodona sunt compuși de sinteză cu efect analgezic central mai puternic decât cel al morfinei. Se administrează oral în doză de 5-50 mg/zi.

Tramadolul este un opioid cu efect analgezic comparabil cu cel al codeinei și dextropropoxifenului, util în durerile acute sau cronice de intensitate medie. Tramadolul interacționează cu receptori opioizi de asemenea, influențează sistemul monoaminergic, care participă în reglarea transmiterii impulsurilor nociceptive. Componenta neopioică, că a analgezic, este legată de înălbirea recaptării serotonininei și noradrenalinei. Unul din manifestările acestui efect este amplificarea influențelor serotoninergice și adrenergice spinale inhibitorii asupra transmiterii interneuronale a impulsurilor nociceptive.

Puțin influențează respirația și tractul gastrointestinal. Potențialul narcotic este cu mult mai inferior decât la analgezicele opioide. Riscul de dependență este mic. Se absoarbe bine din intestin. La administrarea intravenoasă efectul apare peste 5-10 min dar la enterală - peste 30-40 min. Durata acțiunii este de 3-5 ore.

Reacții adverse: cefalee, vertij, stare de inhibiție psihică, scăderea tensiunii arteriale, hiperhidroză, hipotensiune, tahicardie, xerostomie, constipație, gastralgii, erupții cutanate, în doze mari - convulsii.

Pentazocina este un opioid derivat de benzomorfan, cu efect de tip agonist-antagonist (a analgezic în administrare parenterală, 30-50 mg pentazocină corespund la 10 mg morfină). Efectul se instalează rapid și durează 2-4 ore. Pentru administrarea orală, eficacitatea este mai slabă (probabil datorită metabolizării parțiale în peretele intestinal și la primul pasaj hepatic). 50 mg pentazocină au efect analgezic similar cu 60 mg codeină.

Pentazocina are ca *farmacodint* marcată deprimă respirația, dar mai puțin ca morfina administrată în timpul travaliului, afectează comparativ slab respirația nou născutului (trece puțin prin bariera hemato-encefalică). Pentazocina crește presiunea lichidului cefalorahidian, efect care alături de deprimarea respirației poate fi dăunătoare în caz de traumatism cranio-encefalic. Tranziul digestiv este întârziat, dar *acțiunea spastică* este relativ slabă, iar presiunea intrabiliară crește puțin. Dozele mari provoacă creșterea presiunii arteriale și tahicardie, urmare probabil a eliberării de catecolamine.

Riscul de dependență este mic în cazul administrării parenterale și practic nul

pentru calea orală. *Sindromul de abinență*, descris în cazurile rare de dependență la pentazocină, este slab pronunțat.

Că a reacții adverse s-au semnalat sedare excesivă, vertij, greață, vomă, congestie cutanată și transpirație, tulburări vizuale, rareori deprimare respiratorie, halucinații și alte fenomene psihotice (a doze mari).

Pentazocina se injectează subcutanat, intramuscular sau la nevoie intravenos, 30-60 mg o dată. Călea orală trebuie preferată în cazul durerilor moderate, doza medie eficientă fiind de 50 mg.

Naibulina, buprenorfina, butorfanolul după acțiunea analgezică nu cedează sau depășește morfina. Acești compuși sunt agonisti-antagonisti.

Butorfanolul are acțiune net superioară (de 3-5 ori mai activă ca morfina), frecvența mai mică de efecte adverse. Naibulina posedă acțiune analgezică și deprimantă respiratorie asemănătoare morfinei. Preparatele enumerate au un potențial narcogen minim, au risc redus de dependență fizică.

Fentanilul, alfentanilul, sufentanilul sunt compuși de sinteză, care acționează ca agonisti ai receptorilor μ , fiind utilizați pentru efectul analgezic central în cursul anesteziei generale. Analgezia cu acești compuși este potențată de droperidol (realizează așa-numita *neuroleptanalgezie*). Aceste preparate posedă acțiune analgezică puternică, dar de durată scurtă.

7.5.3. Antagoniștii morfinei

Anumiți analogi chimici ai morfinei sau ai altor opioizi sunt capabili să împiedice deprimarea respiratorie și alte efecte ale acestora, fiind utili în intoxicațiile acute. Acțiunea antagonistă este de tip competitiv.

Nalorfina, analogul N-alil al morfinei, antagonizează rapid și evident deprimarea respiratorie și sedarea excesivă din intoxicația cu opioizi. I efectul durează 1-4 ore. Administrată la morfinomani, declanșează un sindrom acut de abinență.

(Cu excepția efectului antagonist, nalorfina are acțiuni proprii: provoacă analgezie comparabilă cu cea morfonică, deprimă relativ slab respirația, produce sedare și somnolență, insușite uneori de anxietate și tulburări psihice cu caracter psihotic (mai ales, halucinații vizuale).

Efectele nalorfinei se datorează influențării *receptorilor endorfici*. Receptorii μ sunt blocați competitiv, împiedicând acțiunea morfinei și declanșând sindromul de abinență la morfinomani. La nivelul receptorilor κ și σ se comportă ca agonist, fapt ce explică efecte de tip analgezic, sedativ, deprimare respiratorie (acționarea receptorilor κ) și fenomene psihotomimetice (acționarea receptorilor σ).

Naloxona, analogul N-alil al oximorfinei, este complet lipsită de acțiunea de tip morfonic. Injectată intravenos sau intramuscular, antagonizează deprimarea respiratorie și hipotensiunea provocată de dozele mari de analgezice euforizante, fiind antidotul de elecție în intoxicația acută. Administrată la morfinomani declanșează un sindrom de abinență acut (este contraindicată). Antagonismul naloxonă - morfină s-a datorat disociării prin antagonism competitiv a morfinei de pe receptorii endorfici μ , κ și σ din SNC, cu blocarea reversibilă a acestora. Efectul naloxonei durează circa 2 ore, de aceea, este necesară repetarea administrării în cursul intoxicației acute cu morfină.

Naltrexona este un analog al naloxonei cu acțiune antagonistă morfinică echivalentă cu cea a naloxonei, însă poate fi administrată și oral. Are durată mai lungă de acțiune (de aproximativ 24 de ore).

Naltrexona se indică în tratamentul dependenței de opioide, oral, 50 mg/zi.

Utilizarea analgezicelor opiacee în stomatologie. Analgezicele stupeficante se utilizează, în temei, în stomatologia chirurgicală, în dureri postoperatorii pronunțate, traume, premedicație înainte de narcroză, pentru neuroleptanalgezie. Însă pericolul apariției dependenței medicamentoase la aceste preparate impune utilizarea lor după indicații strict limitate.

Morfina, ca remediu analgezic, se folosește în stomatologia chirurgicală frecvent. Însă, în fracturile în regiunea medie (treimei medii) a maxilarului superior, care poate fi însoțită de traumatismele craniului, morfina nu se va întrebuiți, deoarece provoacă mioză și astfel marchează începutul simptomelor oculare neurologice, care indică la hemoragia cerebrală.

Omnoponul, tecondina, trimeperidina sunt asemănătoare cu morfina după acțiune. Trimeperidina mai puțin inhibă centrul respirator și este una din componentele principale ale premedicației în stomatologie. Fentanilul, care manifestă acțiune rapidă, foarte puternică, dar de scurtă durată se utilizează în stomatologie pentru neuroleptanalgezie. Pentazocina, care provoacă mai puține efecte adverse, este utilă în perioada postoperatorie, de asemenea, la necesitatea de administrare îndelungată a analgezicelor opiacee.

Codeina, care cedează semnificativ morfinii după activitatea analgezică, este eficientă în dureri moderate, de exemplu în dureri dentare. Codeina potențează acțiunea analgezicelor neopioide, fapt care argumentează includerea acestora în componența amestecurilor analgezice cu diferite substanțe din această grupă. Codeina se poate folosi pentru înlăturarea tusei în perioada postoperatorie.

Tabelul 41

Preparate analgezice opiacee

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1	Clorhidrat de morfină Morphinum hydrochloridum	Comprimat, câte 0,05 g. Capsule, câte 0,01, 0,03, 0,06 și 0,1 g. Fiole, soluție 1% câte 1 ml	Câte 1 comprimat (capsulă) de 2-3 ori pe zi Subcutanat câte 1 ml Peridural/epidural 0,2-0,3-0,5 ml (cu 8-10 ml soluție izotonică de clorură sodică).
2	Omnopon Omnoponum	Fiole, soluție 1% și 2% câte 1 ml.	Subcutan câte 1 ml
3	Pentazocină Pentazocinum	Comprimat, câte 0,05 Fiole, soluție 3% câte 1 ml	Câte 1-2 comprimate fiecare 3-4 ore înainte de mese Subcutan (intramuscular, intravenos lent) câte 1 ml fiecare 3-4 ore.

4.	Trimeperidină Trimeperidinum	Comprimat, câte 0,025. Fiole, soluție 1% și 2% câte 1 ml	Câte 1-2 comprimate peste 3-4 ore sau în caz de necesitate subcutan (intramuscular, intravenos) 1-2 m
5	Butorfanol Butorphanolum	Fiole (flacoane), soluție 0,2% câte 1 ml, 2 ml și 10 ml	Intramuscular, câte 1 ml fiecare 4 ore. Intravenos, câte 1 ml (se poate repeta peste 1-3 ore)
6.	Fentanil Phentanylum	Fiole, soluție 0,005% câte 2 ml, 5 ml și 10 ml Sistem transdermal terapeutic (STT) care conține fentanil cu viteză eliberării 25, 50, 75 și 100 mcg/oră	Intramuscular (intravenos) 1-2 ml De aplicat pe pielea fără păr de 2 ori în săptămână.
7	Piritramidă Piritramidum	Fiole, soluție 0,75% câte 2 ml	Intramuscular 2 m. de 2-3 ori pe zi.
8	Tramadol Tramadolum	Comprimat (capsule), 0,05 g. Supozitoare, câte 0,1 g. Flacoane, soluție 10% câte 10 ml, 20 ml, 50 ml și 100 ml. Fiole, soluție 5% câte 1 și 2 m.	Câte 1 comprimat (capsulă) de 3-4 ori pe zi Câte un supozitor intrarectal de 1-2 (până la 4) ori pe zi Câte 15-30 picături 1-3 ori pe zi Câte 1-2 ml i.m./i.v. de 2-3 ori pe zi
9	Naloxon Naloxonum	Fiole, soluție 0,04% câte 1 m.	Subcutan (intramuscular, intravenos), câte 1-2 ml
10	Naltrexon Naltrexonum	Comprimat (capsule), câte 0,01 și 0,05 g.	Câte 1 comprimat (capsulă) de 1-2 ori pe zi

7.6. Psihotropele

Psihofarmacologia este o ramură tânără a științei, care se dezvoltă extrem de rapid. Derivă din medicina populară și moștenirea științifică a trecutului, însă anul „nașterii” ei este 1952, când un grup de medici psihiatri francezi pentru prima dată au reușit să folosească cu succes preparatul largactil (clorpromazină) pentru abolirea excitației psihomotorii și unele manifestări ale schizofreniei. Acest preparat a fost sintetizat în procesul elaborării medicamentelor antialergice noi, iar farmacologii (Laborit ș.a.) ocazional au depistat la el proprietăți psihotrope unice și au propus utilizarea lor în diferite domenii ale medicinei. Până în prezent clorpromazina rămâne unul din preparatele principale în tratamentul dereglărilor psihice.

În acești ani psihofarmacologia a parcurs o cale mare de dezvoltare și a obținut succese remarcabile. Folosirea remediilor psihotrope a schimbat radical atmosfera în clinicele psihiatrice, a inspirat speranța posibilității controlului deplin asupra maladiilor psihice în viitorul apropiat. Actualmente se reușește de a obține și menține remisiunea stabilă la 75-80% de bolnavi psihici cu ajutorul acestor remedii, de a atinge reabilitarea nu numai medicală dar și socială.

Remedile psihofarmacologice recente se utilizează cu succes în clinicile de cele mai diferite profiluri pentru înlăturarea suprasolicitării psihemoționale, neliniștii, fricii, depresiei, asteniei. În linii generale s-au tratat căi de corecție a comportamentului, dispoziției și activității intelectuale ale oamenilor sănătoși în condițiile de stres psihemoțional, supraincărcări informaționale și intelectuale.

Termenul de psihotrop desemnează în sensul cel mai cuprinzător orice substanță de origine naturală sau sintetică capabilă să modifice într-un mod necoresc activitatea psihicului și comportamentul uman în direcția dorită de medicul curant. În virtutea unui „tropism psihic” aceste substanțe acționează direct sau indirect asupra SNC, influențând înegal selectiv sau global atât funcțiile psihice cât și pe cele mai executive și mai diferențiate, ca procese mintale și emoționale. În sens mai restrâns, psihotropicele sunt substanțe ale căror acțiune farmacologică implică efecte predominante asupra proceselor mintale și emoționale. Psihotropicele se împart în trei grupe mari: psiholeptice, psihonanleptice și psihodisleptice.

Psiholepticele reprezintă substanțe care inhibă activitatea SNC, ele diminuează, sub o formă necoresc, activitatea mintală, determinând scăderea vigilenței, reducerea performanțelor intelectuale, sedarea emoțională sau diferite alte efecte de acest fel (*antipsihotice, anxiolitice, sedative, somnifere de tipul*).

Psihonanlepticele înglobează substanțe ale căror acțiune majoră este stimularea activității SNC, indiferent de mecanismul de realizare (creșterea vigilenței, îmbunătățirea dispoziției, acțiune nootropă etc.). Psihonanlepticele includ *psihostimulantele, nootropele, antidepresivele, tonifiantele generale și adaptogenele*.

Psihodislepticele provoacă tulburări ale substratului neurofizologic al activității psihice și, ca atare, au drept efect producerea de tulburări cantitative ale acestei activități, în special ale percepției, gândirii și dispoziției. Aceste substanțe nu se folosesc în calitate de medicamente și prezintă doar importanță toxicologică (*dietilamida acidului lizergic (LSD), mescalina, psilocibina*).

7.6.1. Antipsihoticele (Neurolepticele)

Antipsihoticele prezintă un grup mare de preparate psihotrope cu structură chimică diversă, care posedă efect antipsihotic, tranchilizant și sedativ. Activitatea antipsihotică constă în capacitatea preparatelor de a înălța simptomatologia psihică productivă: delir, halucinații, agitație motorie, caracteristice pentru diferite psihore și de asemenea, de a atenua dereglările gândirii, de percepere a mediului ambiant și a comportamentului social al bolnavului.

Fenotiazina sau 6-odidifenilamina în trecut se utiliza în practica medicală ca remediu antihelmintic, în enterobioză și ca antiseptic în maladiile inflamatorii ale căilor urinare excretorii. Actualmente în medicină nu se folosește. În veterinarie se utilizează în infuzii helmintice la vite cornute, porcine, cabaline. Fenotiazina se mai întrebuințează pentru nămolirea larvelor de pășar. La derivații de fenotiazină se referă albastrul de metilen.

Ulterior în elaborarea remedilor antihistaminice au fost obținute etizina, apodinezina, diprazina.

Primul antipsihotic care a fost sintetizat în 1952 în Franța - largactilul (clorpromazina). Mulți derivați ai fenotiazinei sunt neuroleptice. Însă, în șirul fenotiazinelor, de asemenea, au fost obținute antidepresive (florac zină), coronarodilatatoare (azaclorena - nonaclozină), antiaritmice (etmozină, etacizină), antiemetice (tiet iperazină).

Termenul „neuroleptice” a fost propus în anul 1967, când s-a elaborat prima clasificare a preparatelor psihotrope. În ultimii ani într-un șir de țări au considerat oportun înlocuirea acestui termen cu termenul „preparate antipsihotice”, întrucât „sindromul neuroleptic” este efect nedorit, care complică acțiunea terapeutică a preparatelor acestei grupe. Sarcina contemporană este crearea preparatelor antipsihotice lipsite de componenta neuroleptică. Cu toate acestea, termenul „neuroleptice” continuă să se folosească pe larg pentru desemnarea acestei grupe de preparate.

Clasificarea antipsihoticelor după structura chimică

1. Derivații fenotiazinei:

- a. Alifatici: clorpromazină, levomepromazină, trifluorpromazină, propazină,
- b. Piperidinici: tiotiazină, periciază, pipotiazină, perimetazină,
- c. Piperazinici: trifluoperazină, flufenazină, perfenazină, tioproperazină, proclorperazină

2. Derivații butirofenonelor: haloperidol, droperidol, trifluoperidol, benzperidol, metorină

3. Derivații tioxantenei: clorprotixen, tiotixen, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.

4. Difetilbutilpiperidinici: fluspirilen, penfluridol, pimozid.

5. Derivați benzamidel: sulpirid, tiaprid, amisulprid.

6. Derivați dibenzazepinei: clozapină, olanzapină, loxapină, ciotapină.

7. Azafenotiazine: protipendi

8. Derivați indolului: carbidină, oxipertină, molindonă.

9. Diverse: reserpină, sultoprid, risperidon, tiaprid

Clasificarea antipsihoticelor după mecanismul de acțiune:

A. Neuroleptice tipice (de generația I): blochează în egală măsură receptori D_1 și D_2

B. Neurolepticele atipice (de generația a doua) clozapină, olanzapină, sulpirid, risperidonă, loxapină, ciotapină, molindonă. Posedă proprietăți antipsihotice polivalente. Mecanismul lor de acțiune este diferit față de al celorlalte neuroleptice. Antagonizează receptori D_4 , $5-HT_2$, alfa-adrenergici și receptori colinergici muscarinici.

Structuri depôt (depozit, cu acțiune prelungită) sunt esteri ai neurolepticelor cu oxidri alcoolici în lanțul lateral.

- flufenazina decanoat (3-4 săptămâni), flufenazina oenantat (2 săptămâni);
- pipotiazina palmitat (4 săptămâni), pipotiazina undecilenat (2 săptămâni);
- flupentixol decanoat (3-4 săptămâni);
- haloperidol decanoat (4 săptămâni).

Farmacodinamia. Neurolepticele posedă capacitatea de a interveni în metabolismul anumitor mediatori ai creierului prin ce se deosebesc esențial de anesteticele generale de tipul eterului barbituric care manifestă acțiune nediferențiată asupra membranelor neuronale independent de caracterul transmiterii sinaptice. Diferenți reprezentanți ai grupelor posedă un set diferit în privința capacității a următoarelor proprietăți: dopaminergică și adrenergică, serotoninergică, M colinergică, H antihistaminică. Manifestările centrale ale activității respective la neuroleptice predomină evident față de cele periferice. Efectul psihotrop al lor este determinat în principal de blocajul competitiv al receptorilor dopaminergici și alfa adrenergici cerebrali. Neuronii dopaminergici și noradrenergici sunt concentrați în special în formația reticulară, mezencefal, hipotalamus, sistemul limbic.

În mecanismele fiziologice centrale ale acțiunii neuroleptice, un rol important are acțiunea lor asupra formației reticulate cerebrale manifestând acțiune inhibitoare asupra acestui segment cerebral. Antipsihoticele înlătură acțiunea activatoare asupra scârței cerebrale. Acțiunea neurolepticeilor nu se limitează cu influența asupra formației reticulate. Efectele lor multilaterale sunt legate de asemenea de influența asupra apariției și transmiterii excitației în diferitele verigi ale sistemului nervos central și periferic.

În mecanismele neurochimice de acțiune a neurolepticeilor mai bine este studiată acțiunea lor asupra proceselor mediate în creier. Actualmente sunt acumulate multe date referitor la acțiunea neurolepticeilor asupra proceselor neuromediate adrenergice dopaminergice serotoninergice colinergice GABA-ergice etc. mult mai asupra sistemelor neurospecifice cerebrale.

Diferite grupe de neuroleptice și preparatele aparțin se deosebesc după influența asupra formării, acumulării, eliberării și metabolismului diferitor neuromediații și interacțiunii lor cu receptori în diferite structuri ale creierului. Săptămânal influențază proprietățile lor farmaceutice și eficacitatea terapeutică.

În ultimii ani o deosebită atenție se acordă interacțiunii neurolepticeilor cu structurile dopaminergice cerebrale. S-a demonstrat, că neurolepticele din diverse grupe (fenotiazine, butirfenone etc.) blochează receptori dopaminergici ale diferitelor structuri cerebrale. Această acțiune determină activitatea antipsihotică, iar inhibarea receptorilor noradrenergici centrali (în special a formației reticulate), produce efecte acțiune sedativă și hipotensivă. Dintre cele mai cunoscute neuroleptice asupra receptorilor noradrenergici mai puternic influențează clorpromazina, levomepromazina, tioridazina etc., iar asupra celor dopaminergici flufenazina, haloperidolul, sulpiridul y.a. Pentru neuroleptice sunt în special D receptori.

La nivelul creierului există 4 sisteme dopaminergice:

- sistemul nigrostriatal care controlează activitatea motorie voluntară
 - sistemul mezo limbic mezo cortical care reglează comportamentul afectiv
 - sistemul tuberoinfundibular care reglează secreția de prolactină
 - sistemul medulo periventricular cu posibile implicații în comportamentul alimentar
- sistemu' hipotalamic, mezo lateral care conectează hipotalamusul cu nucleul septal lateral, având funcție incertă

Toate neurolepticele blochează receptorii dopaminergici. Acțiunea antipsihotică se datorează blocării receptorilor D în sistemul mezolimbic-mezocortical. Efectele extrapiramidale sunt produse prin blocarea receptorilor dopaminergici în corpul striat, cu înlăturarea controlului inhibitor asupra unor neuroni colinergici. Hiperprolactinemia se explică prin blocarea receptorilor dopaminergici în sistemul tuberointundibular, iar modificările comportamentului al mental se datorează blocării receptorilor dopaminergici în sistemul medular periventricular.

Receptorii dopaminergici centrali (D) sunt încadrați în două mari familii: D₁-like și D₂-like.

Familia D₁-like cuprinde receptori D₁ și D₅. Acești receptori sunt receptivi în serpentină și au ca mesager secund stimularea adenilatciclazei și creșterea AMPc.

Familia D₂-like include receptori D₂, D₃ și D₄. Toți sunt receptori cuplați cu proteinele G având ca mesager secund inhibarea adenilatciclazei, scăderea AMPc, blocarea canalelor de Ca și deschiderea canalelor de K.

Efectul antipsihotic este legat de blocarea receptorilor D. Pentru a se instala efectul antipsihotic este necesară blocarea a 80% din receptori D.

Neurolepticele clasice (tipice) blochează în egală măsură receptori D₁ și D₂. Neurolepticele de generație nouă, atipice, prezintă selectivitate, blocând numai receptori D₂. Clozapina acționează selectiv asupra receptorilor D₂, pe care îi blochează.

Mecanismul de acțiune a antipsihoticelor la nivelul cel. lar este complex. Se evidențiază două variante ale acestei acțiuni în diferitele măști proprii preparatelor din diferitele grupe chimice: a) blocarea competitivă a receptorilor (dopaminergici, alfa-noradrenergici, M-colinergici etc.) postsinaptici, după cum aceasta este exercitată de adrenoblocante și colinolitice la periferie (diferența constă în faptul că neurolepticele pătrund bine în creier și acțiunea centrală la ele predomină asupra celei periferice); b) inhibarea mecanismului de eliberare a mediatorilor în fisura sinaptică și a recaptării active din fanta în terminația nervoasă în rezultatul căreia se intensifică înalțarea mediatorului în terminația nervoasă (MAO) și de enzimele extracelulare (COMT, acetilcholinesteraza etc.).

Spectral acțiunii psihotrope

Efectul antipsihoticelor este determinat de raportul a două variante de activitate: antipsihotic și neuroleptic (sedativ). Primul este condiționat, în temelie, de acțiunea dopaminolitică și, parțial, serotoninolitică, al doilea - de acțiunea α -adrenolitică centrală și, într-o măsură mai mică, de proprietățile M-colinolitice și antihistaminice - acest efect deseori se apreciază ca nedorit, care complică utilizarea neurolepticelor.

Efectul neuroleptic:

- adinamie, apatie, inhibiție psihică generală, somnolență, diminuarea motivațiilor, inițiativei, „paralizăa voinței” pierderea interesului față de cele din jur;
- inhibiție motorie pronunțată, înlăturarea excitației psihomotorii;
- dereglări vegetative: sunt posibile reacții colaptoide, mai ales, la începutul tratamentului.

Efectul antipsihotic.

înlăturarea modificărilor persistente ale personalității

- înlăturarea halucinațiilor, delirului, maniei,
- sporirea motivației și înținuării interesului față de cele din jur
- elemente de stimulare pe seama dezinhibiării
- tăburări motori extrapiramidale de tipul parkinsonismului

Ponderea acțiunii neuroleptice și antipsihotice în farmacodinamia preparatelor este diferită. De aceea, din punct de vedere practic, toate neurolepticele indiferent de structura chimică, se împart în două grupe, între care nu există deosebire considerabilă.

1. **Antipsihoticele sedative.** Efectul neuroleptic predomină în mod evident asupra celui antipsihotic. Acțiunea se dezvoltă rapid - sunt remediile terapiei inițiale a psihozelor cu excitație generală pronunțată, agitație, agresivitate, remediile existenței urgente în *etiologia psihomutării* sau de *diversă genă*. Efectul neuroleptic sedativ se observă la urmărirea preparatelor (în ordinea descendenței activității): clorpromazină, clorpromazină, levomepromazină, clorpromazină, clorpromazină, tioridazină. Au efect sedativ și anxiolitic intens, produc somnolență au acțiune antipsihotică (antihaliucinantă și antimaniacală) mai slabă. Efectul sedativ este avantajos la bolnavii agitați, hiperexcitabili. În cazul tratamentului ambulator sedarea poate fi dăunătoare la cei ce conduc autovehicule sau în activități ce implică reflexe psihomotorii prompte. Consecutiv acțiunii sedative, neurolepticele potențează și le deprimă: centrale, anestezice generale, hipnotice, alcool.

2. **Neuroleptice antipsihotice.** Preparatele posedă efect antipsihotic pronunțat (inclusiv) dezinhibiitor, benzamide (ex. sulpirid), butirofenone (ex. haloperidol), difenilbutilpiperidine (ex. pimozid), fenotiazine, piperazinalechilice (ex. flufenazina), tioxantere, piperazinalechilice (ex. mexitol) au efect sedativ slab, exercită efect antipsihotic intens asupra simptomelor pozitive, fluide ale schizofreniei (halucinații delir) și în sindromul maniacal - manifestă efect și asupra simptomelor negative ale schizofreniei (apatie, akinezie, indiferență afectivă, autism) se includ în grupul antipsihoticelor polivalente farmacoterapeutice (au efect atât asupra simptomelor pozitive, cât și asupra celor negative). Sunt cele mai prețioase remedii pentru tratamentul bolnavilor cu *simptomatologia psihotică* persistentă, halucinații delir, manie, dereglări de comportament și gândire.

Neurolepticele posedă și alte efecte importante care se utilizează în practica medicală.

Sedarea este diferită calitativ de cea produsă de sedative, tranchilizante, hipnotice. În stare obișnuită dozele terapeutice determină înținire psihomutabilă, stupefacție, somnolență, deprimarea reactivității și indiferență afectivă, dar cu menținerea unei ușoare diminuări a funcțiilor intelectuale. Poate apărea o ușoară lentitudine în vorbire. Câtă neurolepticele ameliorează agitația și anxietatea la bolnavii psihotici.

Potențarea anesteziei generale și analgeziei. Această proprietate se manifestă prin amplificarea și prelungirea acțiunii anestezicelor generale anaestezicelor hipnotice și altor deprimante ale SNC (inclusiv a alcoolului). Administrarea concomitentă a acestor preparate cu neurolepticele este periculoasă, întrucât ușorată se potențează acțiunea inhibitoare a deprimantelor asupra centrelor vital importante.

Acțiunea de potențare este condiționată în temei de blocajul alfa-adrenoreceptorilor formației reticulată a trunchiului cerebral de scăderea fluxului de fenomene act. vătore asupra scurții cerebrale. Această acțiune este mai pronunțată la neuroleptice sedative (droperidol, clorpromazină etc.). Pentru potențarea narcotice și analgezicilor mai des se folosește droperidolul. Este cunoscută metoda de neuroleptanalgezie (droperidol + fentanil).

Deprimarea sistemului nervos vegetativ atât la nivel central cât și periferic. Maximalitatea substanțelor neuroleptice au proprietăți *blockant* alfa-adrenergice periferice și *inhibitoare* centrale manifestate clinic prin hipotensiune cu caracter orientată pronunțat (de obicei trans-toracic) și congestie nazală. Acțiunea hipotensivă este caracteristică pentru neurolepticele sedative (clorpromazină, droperidol etc.), mai ales la începutul tratamentului (pentru profilaxia colapsului) și se revine la regim la pat pe parcursul a 1-2 ore după injecție. Hipotensiunea este însoțită de tahicardie reflectivă. Efectul vasodilatator are importanță deosebită în special pentru prevenirea centralei stării circulației și îmbunătățirea circulației organice. Neurolepticele sunt mai eficiente în aceste cazuri când spasmul hipertensiv este însoțit de excitație agitată, frica morții.

Antipsihoticele pot avea și efecte anticolinergice periferice și/sau centrale, consecutiv cărora pot apărea următoarele: cecoplexie cu tulburări de vedere, constipație, mișcări dificile tahicardie, uscăciunea pielii, tulburarea funcției sexuale. Posibilitatea creșterii presiunii intraculare contraindică substanțele cu acțiune paraventriculară marcată la bolnavii cu glaucom. Antagonismul colinergic central poate favoriza dezvoltarea stării confuze sub tratament neuroleptic.

Acțiunea benefică a dozei mici de neuroleptice asupra funcțiilor vegetative (scăderea reacției sistemului cardiovascular, umiditatea organelor cavitare maxilare și secreției tractului gastrointestinal etc.) este legată preponderent de inhibiția emoțiilor negative, adică de mărirea antrenării organelor interne în reacțiile psihice. Importanță are de asemenea, acțiunea alfa-adrenolitică asupra vaselor organelor cu musculatură netedă. Neurolepticele sunt mai eficiente în aceste cazuri când spasmul vascular sau al organelor cavitare în bolile somatice (tembela ramurii arterei pulmonare, acces grav de astm bronșic, nefrită azotică etc.) este însoțit de excitație generală, agitație, dureri, frica morții. Aceste manifestări susțin starea de spasm și terapia spasmolitică obișnuită este puțin eficientă.

În stările acute, critica preparatul de elecție este droperidolul. Se pot utiliza, de asemenea, clorpromazina, levomepromazina, clozapina, însă cu un risc mare de evoluție a colapsului (acțiune alfa-adrenolitică pronunțată asupra vaselor). De aceea, în maladiile cronice de origine neurotică (distonii vegetative) preferință se dă neurolepticilor cu acțiune alfa-adrenolitică mai puțin pronunțată și cu acțiune sedativă generală, cu componentă dezinhbitoare antidepresivă. Pentru tratamentul bolnavilor cu astfel de patologii (cardiopatia ischemică, stadii inițiale ale hipertensiunii arteriale, tulburări climatice, boala ulceroasă a stomacului și a) în calitate de remedii suplimentare se pot indica îndelungat și în doze mici haloperidol, tixidazina, trifluoperidol. De menționat că neurolepticele nu sunt anxiolitice veritabile. În neuroricele cedază tranchilizantelor după eficacitate și insensibilitate.

Inhibarea unor formațiuni vegetative este responsabilă de efectul antiemetic. Neurolepticele deprind *soma chemoreceptoare de la mijlocul a vomii din bulb la dute interioare celor antipsihotice*. Pot fi influențate, de asemenea, vărsăturile de origine vestibulară. Efectul acestor receptori poartă la producerea metabolismului dereglat (voma la gravide în azotemie, buala activă), unui agent farmacologic (apomorfina, morfina, preparate antitumorale etc.). Neurolepticele sunt eficiente, de asemenea, în voma care apare în timpul și după anestezie. Mecanismul acțiunii antiemitive este legat de blocarea receptorilor dopaminici și serotoninici ai zonei declanșatoare și conștientă semnalele nu ating centrul vomii. După activitatea antiemetică neurolepticele se repartizează în următorul șir: pimizol + haloperidol + droperidol + flufenazina + perfenazina + sulpirid + clorpromazina. Afară de aceasta, antipsihoticele sunt capabile să *înălțare suferința*.

Neurolepticele, în majoritatea cazurilor *inhibă centrul termoregulator*, ceea ce împreună cu vasodilatația realizată prin mecanism vegetativ litic, determină, în condiții de răcire, hipotermie. Acest efect este folosit clinic pentru producerea hipotermiei controlate, metodă adjuvantă în anumite intervenții chirurgicale, când este necesară scăderea metabolismului și a consumului tisular de oxigen.

Scăderea tonusului muscular și activității motorii. În tratamentul bolilor psihice cronice această acțiune este nedorită. Însă în alte domenii ale medicinii, în special în neurologie, acțiunea hipokinetică a neurolepticele se poate utiliza în tratamentul spasticității după atacuri, traume craniocerebrale, afecțiuni ale măduvei spinării, absența răsunetului epileptic etc. În stările acute se preferă clorpromazina, levomepromazina, iar în cronice tiopropromazina, periciazina, tixidazina, levomepromazina (în doze mici). De menționat, că neurolepticele nu sunt anticonvulsivante adevărate, cu atât mai mult, că la supradozarea lor (intoxicație) se observă reacții hiperkinetice caracteristice: tremor, spasme locale a grupelor de mușchi mici, convulsii, sindromul catatonik. În doze terapeuțice ele potențiază acțiunea remedior anticonvulsivante adevărate, îmbunătățesc starea bolnavilor cu epilepsie și spasticitate.

Influențarea activității endocrine. Utilizarea îndelungată a neurolepticele modifcă semnificativ statură endocrină, preponderent funcția glandelor sexuale. În afară de diminuarea motivațiilor, preparatele dereglează controlul mediator asupra secreției unui șir de hormoni. În special este caracteristică creșterea bruscă (de 10 și mai multe ori) a producerii de prolactină. Aceasta inhibă acțiunea hormonilor gonadotropici asupra glandelor sexuale, secreția lor scade treptat evoluând atrofia. (Concomitent, sub influența prolactinei se dezvoltă galactorrea, ginecomastia, amenoreea la femei și impotența la bărbați). Efectul „castrant” al neurolepticele poate servi ca motiv de refuz al bolnavului de la continuarea tratamentului. Neurolepticele de asemenea inhibă eliberarea liberinelor hipotalamice și secreția altor hormoni trofici, ACTH, TTH, gonadotropină, oxitocină, ADH), pe când producerea hormonului melanostimulant crește.

Indicațiile pentru administrarea neurolepticele

1. Psihoze invazive de deit halucinații marii agresivitate care au, de regulă, evoluție cronică (diferite forme de schizofrenie, psihoze maniacale-depresive în faza

maniacală, tulburări psihice în afectările cerebrale organice, epilepsie etc.) Farmacoterapia se efectuează de către specialiștii psihiatri. Preparatele se aleg individual.

2 Excitație psihomotorie, care apare la acutizarea bolilor psihice psihice cu manifestări afective în traume, infecții, perioada postoperatorie, în situațiile psihotraumatizante (calamități, catastrofe în masă), delir alcoolic, sindrom grav de abținere.

3 Unele stări limitrofe psihopatii, excitabilitate crescută, agresivitate, dereglări de comportament la copii, adolescenți, vârstnici - în calitate de „corectori ai comportamentului” se indică în cure scurte neuroleptice cu acțiune moale (tiordazină, periciazină în dereglări psihopatice grave și acute - clorprotixen, clozapină și preparate mai puternice. În dereglările comportamentului la bolnavii cu alcoolism cronic și narcomanie, în sindromul de abținere - tiaprid.

4 Greață și vomă de genă centrală, sușii (sulpirid, perfenazină, mai rar pimozid, haloperidol ș.a.) Utilizarea neurolepticilor este contraindicată în prima jumătate a gravidității (voma gravidelor), datorită posibilității de activitate teratogenă a preparatelor.

5 Șocul traumatic și de combustie în care se folosesc pentru îmbunătățirea microcirculației organelor (numai după lichidarea deficitului volumului circulator al sângelui). Se utilizează prin perfuzie intravenoasă droperidolul, sau alte neuroleptice cu acțiune adrenoitică pronunțată asupra vaselor (clorpromazină, levomepromazină).

6 Pusee hipertensive cu manifestări de encefalopatie (droperidol, clorpromazină, levomepromazină), deseori în asociere cu alte preparate anti hipertensive.

7 Vegetonevroze însoțite de cardiopatie ischemică, ulcer gastric, perioada climaterică (tiordazină, clorprotixen, sulpirid).

8 Neuroleptanalgezie ca metodă de analgezie chirurgicală (droperidol în asociere cu fentanil). Potențierea analgeziei în combustii grave, tumori inoperabile etc. (droperidol, clorpromazină ș.a. în asociere cu analgezice opiacee).

Efectele adverse. Depind de apartenența neurolepticilor la grupa chimică, predominarea mecanismului de acțiune, durata utilizării.

Efectele neurologice

Tulburări extrapiramidale (parkinsonism, distonii musculare, diskinezii de diversă intensitate și localizare), induse de blocada D receptorilor în neuronii sistemului extrapiramidal. În terapia prelungită cu neuroleptice, aceste dereglări se observă la 25-38% de bolnavi.

Intensitatea sindromului parkinsonian depinde de selectivitatea pentru receptorii dopaminergici, crește odată cu intensificarea acțiunii antipsihotice și cu scăderea acțiunii sedative, aceasta fiind caracteristic pentru neurolepticele tipice dezinhibitoare (ex. fenotiazine piperazinsalchilice și butirofenone), mai puțin caracteristic pentru neurolepticele clasice sedative (ex. fenotiazine amoncalchilice și piperidinalchilice); practic lipsește la antipsihoticele moderne atipice, antagoniștii 5-HT₁ (benzizoxazoni precum este risperidonul și dibenzazepine ca olanzapina și clozapina).

Akatizia apare în primele săptămâni. Este o formă de tulburare extrapiramida-

lă, manifestată prin hiperkinezie bolnavul este neliniștit, cu nevoie permanentă de mișcare fără a sta liniștit, în poziție așezat sau culcat, silît în aceste poziții, prezintă mișcări ale picioarelor, constante și necontrolabile conștient

Diskineziile (disleptii) apar în primele zile de administrare. Se manifestă sub formă de contracturi musculare regionale (mai frecvente la fenotiazine halogenate sau piperazinilalchilice), mișcări involuntare ale gurii, lumbii, gâtului, crize oculare; rigiditatea mușchilor trunchiului și extremităților (la butirofenone). Diskinezii tardive pot să apară după ani de tratament și sunt ireversibile, precum și „sindromul de ieșire” (tremor perioral), care este o manifestare tardivă de sindrom parkinsonian

Sindromul neuroleptic malign se manifestă la supradozare prin rigiditate musculară, catatonie, stare cataleptică, hipertermie, transpirație cu deshidratare; mortalitate ridicată (> 10%). Aceasta impune sistarea neurolepticului, tratament cu miorelaxante (dantrolen etc.) și agonisți dopaminergici (bromocriptină etc.).

Efecte psihice

Se manifestă prin stare de excitație tranzitorie spontan, în primele două săptămâni („faza turbulentă” sau „reacție paradoxală”), stări de delir, asociate cu tulburări vegetative, ce dispar la întreruperea administrării, mai frecvente la vârstnici, după administrare injectabilă, în special a neurolepticelor sedative (c. orprotixen, tioridazină, clorpromazină); sindrom depresiv, cu tendință de sinucidere, în cadrul tratamentului cu reserpină și neuroleptice incisive

Efecte vegetative

Simpatolitice: de tip α -fa-1 adrenolitic (fenotiazine aminoalchilice și piperidinalchilice, butirofenone, dibenzodiazepine, benzizoxazoli) sau neurosimpatolitic (reserpină), manifestate prin somnolență, bradicardie, hipotensiune arterială.

Antimuscarinice vagolitice (fenotiazine aminoalchilice și piperidilchilice, dibenzodiazepine), manifestate prin tahicardie, constipație

Neurolepticele pot produce un „sindrom oral” specific, atribuit în special efectelor de tip anticolinergic, caracterizat prin gură uscată, midriază, hiporemie difuză a mucoasei bucale, stomatită, pierderea progresivă a danturii, limbă neagră păroasă.

Efecte endocrine

Tulburări ale funcțiilor sexuale (consecință a hiperprolactinemiei) *feminine:* creșterea secreției de prolactină, cu modificarea ciclului menstrual, amenoree, galactoree, frigiditate, *masculine:* ginecomastie, scăderea libidoului, impotență, scade secreția multor hormoni hipolizari (ACTH, somatotropinic, tireotropinic, gonadotropinici, oxitocinei și a.); încetinește metabolismul, apare obezitatea. Dereglările endocrine deseori sunt cauza refuzului bolnavilor de a continua tratamentul.

Alte efecte adverse

Reacții alergice manifestate prin fotoalergii sau agranulocitoză, produse de către fenotiazine, efecte toxice hepatice la fenotiazine, rarioci ictere grave (în special la

chlorpromazină) reacții locale (infirmități tromboză, emboli sm) la administrarea injectabilă, mai ales a levomepromazinei, se preferă calea per os)

Complicații din partea ochilor: opacitate corneană, cristaliniană (la 20-30% bolnavi care au lăsată neuroleptice timp îndelungat)

Antipsihoticele sunt contraindicate în caz de comă barbiturică sau etilică (accentuând deprimarea centrală), în glaucom cu unghie închis și în adenomul de prostată (neurolepticele cu efecte parasimpatolitice). De asemenea, trebuie folosite cu multă prudență în caz de ateroscleroză avansată, accidente cerebrovasculare în antecedente, afecțiuni cardiovasculare severe la bolnavii în vârstă.

Neurolepticele agravează parkinsonismul și epilepsia. La bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală trebuie folosite doze mai mici. Se vor evita în sarcină, în special în primul trimestru, ca și în perioada de alăptare.

Reprezentanții

Fenotiazinele - toate neurolepticele fenotiazinice au proprietăți asemănătoare. Există însă unele diferențe în special farmacodinamice, legate de particularitățile de structură chimică, care fac posibilă descrierea a trei grupe.

neurolepticele fenotiazinice cu catenă laterală alifatică. Spectrul lor farmacodinamic este larg, dar intensitatea efectelor este moderată. Pe prim plan se situează efectul sedativ, de unde denumirea de **neuroleptice sedative**. Deopotrivă cu acțiunea antipsihotică se caracterizează prin prezența componentei inhibitoare, capacitatea de a produce inhibiție intelectuală și motrică pasivitate, apatie (acțiune hiposedativă). După intensitatea acțiunii sedative, aceste preparate depășesc alte fenotiazine. În tabloul dereglărilor extrapiramidale, produs de ele, de asemenea, predomină starea de inhibiție hipokinezic (chiar până la sindromul de akinezic). Blocarea alfa adrenergică este relativ puternică, hipotensiunea ortostatică fiind supărată (chlorpromazină, levomepromazină etc.).

neurolepticele fenotiazinice cu nucleu piperazinic în catenă laterală sunt neuroleptice mai puternice, foarte active ca antipsihotice eficiente în doze mici. Deoarece practic nu au efect sedativ și provoacă frecvent tulburări extrapiramidale, au fost denumite neuroleptice **dezinhibitori** sau **incitativi**. Efectele vegetative sunt slabe, riscul reacțiilor adverse de acest tip, de exemplu, a hipotensiunii ortostatice, fiind minim. Sunt de elecție atunci când trebuie evitată sedarea sau, în prezența hipotensiunii arteriale. Concomitent cu acțiunea antipsihotică le este caracteristică componenta stimulantă, iar în tabloul tulburărilor extrapiramidale predomină fenomenele hiperkinetice și diskinetice (trifluoperazina, flufenazina, flufenazina decanoat etc.).

neurolepticele fenotiazinice cu nucleul piperidinic au o potență medie, fiind active în doze relativ mari. Provoacă rareori tulburări extrapiramidale și alte efecte neurologice nedorite. Nu manifestă efect hiposedativ, tulburări motrice puțin pronunțate, efecte vegetative minore (tiordazină, nerkiazină etc.).

Chlorpromazina este o fenotiazină neuroleptică tipică, posedă spectru larg de acțiune. Preparatul exercită acțiune antipsihotică și sedativă pronunțată, însă provoacă dereglări extrapiramidale.

Farmacocinetica. Se administrează enteral și parenteral. La utilizarea topică preparatul exercită acțiune instantă, urmată de cea anestezică locală. Durata acțiunii

constitue circa 6 ore. Din tubul digestiv se absoarbe modest. Cea mai mare parte a preparatului se biotransformează. Clorpromazina se excretă renal și intestinal lent.

Farmacodinamia. Clorpromazina diminuează influența sistemului reticulat asupra reflexelor spinale. Într-o măsură reglării supraspinale a tonusului muscular contribuie la reducerea activității motorii și prezența efectului miorelaxant al preparatului. Preparatul exercită acțiune antiemetică, antinauzeică și contra tusei, potențează acțiunea substanțelor neurotrope. Manifestă efect hipotermic hipotensiv, datorită blocării a adrenoreceptorilor, posedă proprietăți spasmolitice, cu atenuarea forței contracțiilor cardiace. Pentru clorpromazină este caracteristic și efectul antiaritmie.

Efecte adverse. La administrarea îndelungată a preparatului se dezvoltă toleranță față de multe efecte, exclusiv celui antipsihotic. Din efectele adverse se pot menționa dereglări extrapiramidale (parkinsonism), acțiune iritantă asupra pielii și mucoaselor la locul administrării, dereglarea sistemului endocrin (diminuarea funcției suprarenalelor și glandelor sexuale), tahicardie, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, transpirație abundentă, xerostomie, midriază, atonie intestinală și a vezicii urinare, creșterea tensiunii intraoculare, afectarea ficatului, reacții alergice (prurit, erupții cutanate, eczemă), modificări sanguine (agranulocitoză și anemie hemolitică), opacifierea corneei și cristalinului.

Perfenazina (Etapemazina[®]) este similară clorpromazinei, însă după efectul antiemetic o depășește, iar după acțiunea antihistaminică, spasmolitică și de tipul atropinei cedează acesteia.

Levomopromazina (Therizină[®]), derivat de fenotiazină cu acțiune sedativă și cu efecte analgezic, antiemetic, anticolinergic, antihistaminic, adrenoblocant moderate. Provoacă hipotensiune arterială.

Trifluoperazina (Triflazină[®]) se caracterizează printr-o acțiune antipsihotică mai selectivă și cu un efect sedativ mai puțin pronunțat comparativ cu clorpromazina. Se deosebește de ultima printr-o acțiune hipotensivă, adrenoblocantă și relaxantă mai moderată.

Antipsihoticele tioxantenice sunt antipsihotice active relativ mai bine suportate. Cele mai des folosite sunt clorprotixenul și flupentixolul.

Clorprotixenul – face parte din derivații de tioxantenă. După acțiunea antipsihotică cedează clorpromazinei. Preparatul prezintă interes, deoarece posedă activitate antidepressivă, efect sedativ și antiemetic pronunțat.

Antipsihoticele butirofenonice.

Haloperidolul este un neuroleptic major cu potență foarte mare, fiind eficient în tratamentul bolilor psihice. Acțiunea lui începe relativ repede și persistă timp îndelungat. Activitatea antipsihotică se asociază cu efectul sedativ și antiemetic moderat. Acțiunea periferică (ganglioblocantă, colinergică, α -adrenoblocantă) practic lipsește. La administrarea îndelungată provoacă efecte extrapiramidale, reacții cutanate, inhibiția leucopoiezei.

Droperidolul se deosebește de haloperidol printr-o acțiune de scurtă durată. Deseori se utilizează în neuroleptana gezie (în asociere cu fentanilul).

Trifluoperidolul este apropiat după structură și acțiune de droperidol.

Benzamidele

Sulpiridul blochează selectiv D -dopaminoreceptori. Poartă efect antipsihotic, antivomitiv, sedativ moderat și citoprotector gastric. Uneori provoacă hipotensiune arterială, însă dereglări extrapiramidale nu se constată.

Dibenzazepinele

Clorazepina, derivat al diazepinelor și oxazepinelor prezintă un antipsihotic și sedativ puternic. Având efect dopaminoblocant slab, nu provoacă efecte extrapiramidale și nu crește prolactinemia. Poartă acțiune anticolinergică centrală și periferică, α -adrenoblocantă.

Utilizarea antipsihoticelor în stomatologie

Antipsihoticele se utilizează preponderent în condițiile spitalicești la intervențiile maxilofaciale, întrucât ele potențiază acțiunea anestezicelor generale, analgezicelor și măsoară manifestarea reacției neurovegetative generale, înlătură tensiunea psihică, anxietatea înainte de operație. Administrarea intravenoasă a neurolepticelor cu acțiune mai puternică în asociere cu analgezice permite obținerea unui efect analgezic pronunțat pentru efectuarea diferitelor intervenții chirurgicale fără administrarea suplimentară sau cu un adăos minim de remedii anestezice. Această metodă de analgezie (neuroleptanalgezie) este deosebit de importantă pentru practica stomatologică, unde chiar și cele mai vâsle intervenții chirurgicale trebuie să se efectueze în condiții de anestezie generală superficială.

În condiții de ambulator pentru înlăturarea fricii, neliniștii se poate utiliza *prochlorperazina* (fenotiazină piperazinică) care depășește clorpromazina după efectul sedativ și antiemetic și este mai puțin toxic. De asemenea preparatele mai puțin active și toxice - *propofolul* și *meperidina*. În voma postoperatorie, de asemenea, pentru inhibarea reflexului de vomă la luarea mușajelor pentru protejerea dinților se utilizează *levomepromazina*.

Actualmente derivații fenotiazinei, mai ales, clorpromazina, au utilizare limitată în practica stomatologică deoarece la administrarea lor este posibilă inhibiția reacțiilor adaptive ale organismului în legătură cu bloculul neurovegetativ profund dificil din abilități. Din această grupă se folosește *levomepromazina*, care posedă activitate de potențiere majoră și manifestă acțiune mai puțin pronunțată asupra sistemului nervos vegetativ, de asemenea, *trifluoperazina*. În practica stomatologică *levomepromazina* se utilizează în tratamentul complex al maladiilor însoțite de durere (nevralgia nervului trigemen, nevrita nervului facial).

Derivații butirofenonei se folosesc pe larg în anestezia stomatologică. *Droperidolul* se utilizează preponderent în stomatologia chirurgicală pentru neuroleptanalgezie (manifestă acțiune rapidă, intensă și de durată scurtă) se administrează amestec de droperidol cu fentanil.

Derivatul indolului - *carfudina*, spre deosebire de alte neuroleptice, produce efect sedativ pronunțat fără inhibiție generală. Afară de aceasta, preparatul posedă proprietăți antivomitice și capacitate de potențiere și poate fi utilizat pentru premedicație în condiții de ambulator.

7.6.2. Anxioliticele (Tranchilizantele)

Anxioliticele sunt substanțe deprimante ale sistemului nervos central care sunt capabile să îndepărteze stările de anxietate, teamă, frică, instabilitate emoțională, tensiune psihică, dezadaptare la mediul ambiant, apărute fără suport real sau secundare diverselor disfuncții psihosomatice și sunt eficiente în sindromul anxios, sindromul psihoneurovegetativ, sindromul nevrotic și tulburări psihosomatice.

Clasificarea

I. **Majore** care posedă acțiune anxiolitică și sedativă marcată, spectru terapeutic larg, influență negativă asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă, coordonării fine a mișcărilor

A. **Benzodiazepinice:** diazepam, fenazepam, clordiazepoxid, oxazepam, nitrazepam, medazepam, clorazepam, bromazepam, alprazolam, temazepam etc.

B. **Nebenzodiazepinice:** benzoclidină, trimetazină, lonetol

C. **Preparate combinate:** Amixid[®], L-brax[®], Antares 120[®]

D. Cu acțiune antidepressivă: opipramol, alprazolam

E. **Antagoniști specifici ai benzodiazepinelor:** flumazenil, u.

II. **Minore (de zi)** care se caracterizează prin acțiune anxiolitică și sedativă redusă, fără influențe negative vădite asupra reacțiilor psihomotorii, performanței de muncă. Se utilizează în tratament ambulator: proroxan, piracetam, fenibut, propranolol, trimetazină, mebicar, mebroamat, tofizopam, medazepam, benzoclidin etc.

Primele tranchilizante (remediile anxiolitice, ataracticele, remediile antifobice) (de la lat. *tranquillum* - liniște, *anxios* - anxios, cuprins de frică, grec - *ataraxia* - imperturbabilitate, calm, liniște sufletească, *phobos* - frică) au apărut în anul 1955 și rapid au căpătat popularitate la oameni bolnavi și sănătoși ca remedii de corecție a stării psihomotorii în diferitele maladii somatice, nevrotice, insuccesele de viață, conflicte, timiditate etc. Actualmente tranchilizantele după frecvența utilizării se plasează pe primul loc în lume.

Anxietatea nu poate fi definită nici ca boală, nici ca simptom exclusiv al unei boli, fiind mai degrabă o stare de emoție fundamentală, care până la o anumită limită, face parte din sistemul de alarmă în fața agresiunilor din mediul înconjurător. Odată depășită această limită, anxietatea se încadrează în domeniul patologiei. Anxietatea poate fi primară sau secundară unor stări patologice, precum și unor probleme sociale. Foarte frecvent este asociată ditorilor disfuncții psihonevrotice.

Din cercetările contemporane se conturează ipoteza bazei neurobiologice a anxietății, considerându-se că ea survine ca rezultat al tulburărilor funcționale adrenergice și serotonergice la nivelul anumitor structuri din sistemul nervos central. Tranchilizantele sunt medicamente de largă utilizare, având în vedere frecvența manifestărilor anxioase în nevrotice, în afecțiuni medicale cu componentă psihosomatică sau psihovegetativă. Ele se folosesc, de asemenea, în chirurgie ca premedicație sau în îngrijirea postoperatorie, în stomatologie se folosesc pentru a reduce starea de tensiune și anxietate întâlnită la unii pacienți înaintea manevrelor stomatologice. În

unele proceduri stomatologice se folosesc chiar în administrare intravenoasă pentru efectul sedativ-anestezic.

Mecanismul efectului anxiolitic nu este complet elucidat. S-ar produce o deprimare nespecifică a sistemului reticular activator și o acțiune la nivel al creierului limbic, ambele efecte contribuind la protejarea scoarței de influențele emoționale excesive.

Pentru preparatele benzodiazepinei sunt caracteristice următoarele efecte: anxiolitic, sedativ, hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant, amnesic. Acțiunea tranchilizantă a preparatelor în cauză este determinată de influența lor la nivelul structurilor sistemului limbic și scoarței cerebrale. Aceste substanțe medicamentoase amplifică deprimarea GABA-ergică a neuronilor interacționând cu receptori GABA-ergici, centrele alosterice reglative ale cărora sunt denumite receptori benzodiazepinici.

Anxioliticele potențază efectul altor deprimante centrale: narcotice, hipnotice, analgezice etc. și în doze mici a băuturilor alcoolice. Cu deprimarea marcată a performanțelor psihomotorii și consecințele serioase în activitatea zilnică. Toxicitatea tranchilizanților și potențialul de a produce dependență sunt mai mici ca ale altor deprimante nervoase centrale. Administrarea benzodiazepinelor la nevrotici sau în afecțiuni însoțite de tensiune psihică și anxietate înalță atât anxietatea, cât și simptomele conexe acestora: emotivitate, atenție, insomnie, palpitații, tulburări digestive funcționale etc.

Efectul tranchilizant al benzodiazepinelor, ca de altfel și efectul sedativ și hipnotic al unor reprezentanți ai acestora, implică mecanismele GABA-ergice din sistemul nervos central. Influențarea sistemului reticular activator ascendent determină modificarea procesului de vigilență și fusă, a sistemului limbic determină scăderea participării în procesele agresive, a funcției mediei al creierului anterior, deprimă comportamentul de recompensă și pedeapsă, a hipotalamusului produce diminuarea reacțiilor vegetativ-endocrine la stimuli emoționali.

Benzodiazepinele acționează pe receptori membranari GABA, fixându-se pe un sediu de legare specific de la nivelul subunității α la a glicoproteinei receptoare (GABA se fixează pe un sediu de legare a subunității beta a aceleiași glicoproteine receptoare). Consecutiv apar modificări conformaționale ce fac posibilă deschiderea canalelor pentru Cl^- indusă de GABA. Benzodiazepinele astfel acționează alosteric prin receptori benzodiazepinici care formează un complex receptoral cu GABA-receptori.

Receptori benzodiazepinici ai diferitelor structuri cerebrale au densitate variată și posedă sensibilitate înegală la preparatele acestora. Cel mai mare densitate a receptorilor superior sensibili s-a depistat în complexul structurilor reciproc legate, care reprezintă substratul nervos al emoțiilor și include sistemul limbic (mai întâi de toate - amigdala, hipocampus) și scoarța cerebrală. Într-o cantitate mai mică și în țesut receptor benzodiazepinici inferior sensibili se află în unele nuclee ale hipotalamusului, talamusului, cerebelului, formației reticulate, măduva spinării (tranchilizantele benzodiazepinice minore (de zi) practic nu interacționează cu receptori inferior sensibili).

Flumazenilul este o benzodiazepină care se comportă ca antagonist, fiind utilă pentru combaterea depresiei produse de dozele mari de benzodiazepine agoniste.

- 1. Acțiunea anxiolitică** este proprietatea principală a benzodiazepinelor care argumentează utilizarea lor. Această acțiune se determină de influența preparatelor asupra receptorilor benzodiazepinici în substratul emoțional cu participarea cărora se formează răspunsul emoțional complex cu diverse manifestări psihice, moten vegetative. Efectul anxiolitic se caracterizează prin micșorarea labilității emoționale, îndaturarea tensiunii psihice neliniștit, fricii, stabilizarea funcțiilor vegetative.

Emoțiile de caracter negativ (neliniștea, frica, tensiunea psihică, conflictualitatea, furia etc.), negate de tragedii, involucre în tale conflicte, influența mediului periculos, durmișorii, traume psihice și fizice, maladii somatice (într-un caz de stres) conduc la mobilizarea mecanismelor de apărare și adaptare și sunt însoțite de modificări moten vegetative și endocrine. Repetându-se frecvent, emoțiile negative pot forma un focar dominant în structurile sistemului limbic și conduce la stări nevrotice stabile (nevroză) cu manifestări somatice respective. Aceste emoții sunt dubiu negative și persistente cu patologia sistemului cardiovascular, digestiv, tegumentelor etc.

La utilizarea tranquilizantelor benzodiazepinice în situațiile vitale, care mai înainte se percepau ca de stres, obțin o apreciere mai liniștită, trează (cumpătată, realistă) datorită cărora psihica și funcțiile sistemului vegetativ sunt apărute de participarea excesivă și neindreptată a împrejurărilor în reacțiile de stres. Astfel, efectul anxiolitic se află la baza acțiunii stres-protective sigure a acestor preparate. Atitudinea critică față de evenimente și perspective actului se păstrează pe deplin (spre deosebire de acțiunea alcoolului).

La administrarea dozelor mici de benzodiazepine cu efect sedativ (diazepam, oxazepam, alprazolam și mai ales a tranquilizantelor de 2^a) (medazepam, tolizopam) acțiunea anxiolitică este însoțită de o sarcină activă a comportamentului. Se observă o sporire (restabilire) a inițiativelor comunicabile, curajului de luare a hotărârilor responsabile. După natură acesta este rezultatul dezinhibării descătușării cerebrale în situațiile dificile, periculoase de stres. Atenuază semnificația la asemenea calități ale personalității ca timidalitatea, nesiguranta în sine, teama de a nu greși. Unele preparate (alprazolamul, medazepamul, tolizopamul) manifestă, de asemenea, acțiune antidepresivă moderată.

Benzodiazepinele pot fi împărțite după potența anxiolitică, astfel:

- **cu potență anxiolitică mare:**
 - o alprazolam — oral, 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi,
 - o flunitrazepam — oral, 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi
 - o triazolam — oral, 0,25 mg de 3 ori/zi
- **cu potență medie:**
 - o diazepam — oral, 2-5 mg de 3 ori/zi,
 - o medazepam — oral, 10 mg de 2 ori/zi
- **cu potență redusă:**
 - o clordiazepoxid — oral, 15 mg de 2 ori/zi
 - o oxazepam — oral, 10 mg de 2 ori/zi

II. Efectul sedativ constă în diminuarea nivelului general de reacționare la excitanți și amânește acțiunea dozei mici de neuroleptice, barbiturice, însă considerabil cedează ultimei. Mecanismul este legat de acțiunea preparatelor asupra altui tip de receptori benzodiazepinici (mai puțin sensibil la benzodiazepine), localizați în formația reticulată a trunchiului cerebral, nucleele nespecifice ale talamusului; probabil, se potențează de asemenea și lucrul neuronilor inhibitori ai scoarței cerebrale. Gradul de acțiune sedativă crește cu doza și la administrările repetate, mai ales, prelungite (din cauza acumulării metabolizilor activi).

Efectul sedativ al tranchilizantelor „minore” (medazepam, tofizopam) chiar și în doze mari este slab pronunțat, iar în cele terapeutice lipsește.

Efectul sedativ conduce la scăderea vitezei și preciziei reacțiilor la stimuli externi, la somnolență, diminuarea capacității de muncă intelectuală. Administrarea preparatelor benzodiazepinice șoferilor, montorilor și constructorilor, care lucrează la înălțime este inadmisibilă.

Tranchilizantele benzodiazepinice diferă după farmacocinetică, intensitatea efectelor farmacologice principale (tab. 42). Particularitățile acțiunii preparatelor se iau în considerație la selecția lor pentru utilizarea clinică.

Tabelul 42

Caracterizarea comparativă a tranchilizantelor benzodiazepinice

<i>Efectele principale</i>	<i>Preparatele</i>					
	<i>fenazepam</i>	<i>diazepam</i>	<i>clozeptid</i>	<i>oxazepam</i>	<i>alprazolam</i>	<i>medazepam</i>
Anxiolitic	+++	+++	+++	++	+++	++
Sedativ	+++	++	+++	+	+	-
Hipnotic	+++	++	++	+	+	-
Anticonvulsivant	+++	+++	++	+	+	-
Micrelaxant	+++	+++	++	+	-	+
De potențiere	+++	++	++	+	+	+
Stimulator ușor („dezinhibitor”)	+	+	-	+	+	++
T _{1/2} , ore (inclusiv metabolizii activi)	24 - 48	50 - 150	17 - 65	10*	12 - 15	10 - 20

Notă: * - nu formează metabolizii activi

III. Acțiunea hipnotică într-o măsură sau alta este proprie tuturor benzodiazepinelor. Se manifestă prin accelerarea adormirii, creșterea duratei totale a somnului. În întregime ea este proporțională efectului sedativ (caracteristică acțiunii hipnotice a derivaților benzodiazepinici este redată în capitoul „Hipnoticele”).

IV. Acțiunea anticonvulsivantă corelată cu efectul tranchilizant, este relaxarea musculară determinată de inhibarea reflexelor polisinaptice medulare, iar la

doze mari și de deprimarea transmisiei neuromusculare. Benzodiazepinele întrerup accesele convulsive în epilepsie, le previn în hipoxie și hiperoxie, în intoxicații cu multe toxice convulsive, în neuroinfecții, traume craniocerebrale etc. Cele mai active în această privință sunt diazepamul și fenazepamul. Efectul anticonvulsivant este unul din cele mai prețioase calități ale benzodiazepinelor în practica clinică largă și în asistența medicală urgentă (preparate de elecție). La bază se află capacitatea preparatelor de a inhiba descărcările convulsive în hipocamp care primar se antrenează în patogenia majorității reacțiilor convulsive.

Indicațiile pentru utilizare

1. Nevroze, reacții nevrotice, psihopatii și alte stări limitrofe (ușoare) reacții panice acute, sindromul de abstenență alcoolică. În aceste cazuri benzodiazepinele se consideră ca preparate de elecție. În cazuri mai dificile și acute (cu excitație, agresivitate etc.) sunt indicate neuroepilectice.
2. Stări nevrotice care însoțesc maladiile somatice, în patogenia cărora un rol important aparține factorului neurogen (cardiopatie ischemică, infarct de miocard în anamneză, acutizarea bolii hipertensive, ulcerul gastric, astmul bronșic etc.). Tranchilizantele (diazepam, clonazepam, oxazepam, alprazolam, mezapam etc.) se administrează concomitent cu terapia de bază (specifică) a acestor maladii.
3. Sindromul convulsiv (diazepam intravenos), epilepsia (clonazepam ș.a.), hipertonicul muscular în traumele SNC, tetanusul etc. în tratamentul tetanusului (diazepam, fenazepam).
4. Tulburări de somn (nitrazepam, midazolam etc. - vezi „Hipnoticele”). Orice tranchilizant (fenazepam, diazepam, clonazepam etc.) va însăltura hiposomnia (insomnia) în nevroze, stări nevrotice, anxietate sporită, neliniște.
5. În componența premedicației înainte anesteziei generale la bolnavii cu reacție psihoe emoțională crescută la operația apropiată, inclusiv la copii în intervenții stomatologice și alte manevre în condiții de ambulator (diazepam, clonazepam etc.).
6. Pentru analgezie - diazepam în asociere cu analgezice opace (fentanil, trimperidină, pentazonă ș.a.) - în chirurgia pediatrică, ginecologică și la pacienții cu nivel anestezic superior, în tratamentul traumelor, combusturilor, profilaxia șocului la pregătirea bolnavilor pentru manoperele curative-diagnostice complexe dureroase.

Efectele adverse. Tranchilizante benzodiazepinice, de obicei, se suportă bine de bolnavi și nu produc complicații serioase. Din fenomenele nedorite trebuie menționată posibilitatea evoluției *dependenței psihice și fizice* (uneori peste 3-4 săptămâni de tratament). Un rol important în apariția dependenței îl joacă administrarea neargumentată a tranchilizantelor pentru inhibarea oricărei reacții emoționale neînsemnate sau pentru profilaxia ei. În aceste cazuri întreruperea bruscă a utilizării preparatului este însoțită de sindromul de lipsă, care se manifestă cu

tulburări de somn, excitație, restabilirea anxietății, cefă etc, tulburări vegetative, în cazuri grave — cu convulsii etc

Măsurile principale de profilaxie a sindromului de lipsă constă în termen necesar minim de tratament, evitarea întreruperilor bruște și micșorarea treptată a dozelor la finele terapiei (cu 5-10% fiecare 5 zile). La utilizarea preparatelor cu durată scurtă de acțiune (midazolam, oxazepam), care mai des produc sindromul de lipsă, micșorarea dozelor trebuie să fie mai lentă.

Cura sistematică de tratament cu benzodiazepine este irațională mai mult de 4-12 săptămâni (inclusiv timpul întreruperii treptate a preparatului), deoarece evoluază la ele *toleranța* și eficacitatea terapeutică scade. Este mai bine de efectuat tratamentul în cure scurte de 7-10 zile cu întreruperi până la apariția semnelor de sporire a anxietății.

La folosirea benzodiazepinelor ca tranchilizante sunt posibile și astfel de efecte adverse ca scăderea capacității de muncă, a dispoziției, somnolență, slăbiciune musculară, ataxie, încetinirea reacțiilor psihomotorii etc. Aceste efecte sunt condiționate de proprietățile sedative, hipnotice și miorelaxante a medicamentelor și sunt inegal pronunțate la diferiți reprezentanți ai grupe. Ele depind de particularitățile interacțiunii cu diferite tipuri de receptori benzodiazepinici, de farmacocinetica preparatelor, de starea funcțională a ficatului și rinichilor. Mai pronunțate sunt la benzodiazepinele cu durată lungă de acțiune, care formează în organism metaboliți activi, minimal sunt pronunțate la alprazolam și tranchilizantele de zi. În tratamentul îndelungat cu benzodiazepine pot evolua stări depresive.

Sunt contraindicate în miastenia gravă, datorită acțiunii miorelaxante. Trebuie administrate cu prudență la șoferi și în general a cei care manevrează mașini de precizie sau periculoase.

Utilizarea benzodiazepinelor în stomatologie

Benzodiazepinele sunt larg folosite în stomatologie. *Diazepamul* administrat oral, înaintea manevrelor stomatologice, reduce tensiunea și anxietatea pacienților. Diazepamul în doze mici, intravenos, este folosit pentru efectul sedativ și amnestic, în cazul unor intervenții chirurgicale minore. Asocierea diazepamului (0,2-0,3 mg/kg) cu scopolamina (0,25 mg/kg) în administrare orală, s-a dovedit o premedcație sedativă eficientă la copii ce suportă dificil manevrele stomatologice.

Diazepamul se poate folosi nu numai pentru premedicație, dar și pentru anestezie după metoda de anestezie echilibrată sau ataralgic (intravenos se injectează soluție de 0,25% diazepam câte 0,3 ml/kg și pe acest fundal se efectuează anestezie locală sau inhalatorie).

Lorazepamul, administrat intravenos, 0,05 mg/kg, este un sedativ eficient în cursul manevrelor pe molarul al treilea.

Oxazepamul, ca cel mai puțin toxic preparat, se poate utiliza în practica stomatologică pediatrică.

Nurazepamul și *fenazepamul*, care produc efect hipnotic pronunțat, se utili-

zează în stomatologia chirurgicală pentru îmbunătățirea adormirii în perioada pre- și postoperatorie

Clordiazepoxidul, *medazepamul* și *oxazepamul* se utilizează în practica stomatologică pediatrică pentru stabilirea contactului cu copilul și adaptarea lui la situațiile emotive manoperelor stomatologice. *Clordiazepoxidul* poate fi, de asemenea, eficient ca premedicație în cazul pacienților adulți, la care se efectuează proceduri dentare restaurative largi.

În ultimii ani pentru premedicație în intervențiile stomatologice larg se folosește *fenazepamul* cu efecte sedative, anxiolitice și miorelaxante pronunțate

Midazolamul, o benzodiazepină bine hidrosolubilă, acționează scurt, posedă proprietăți anxiolitice, sedative, miorelaxante și anticonvulsivante. Este indicat în insomnie, mai ales în tulburările adormirii. Larg se utilizează pentru premedicație în anesteziologie, în deosebi în stomatologie

Tranchilizantele din alte grupe se utilizează rar. *Benactizina* uneori se folosește în stomatologia chirurgicală la pregătirea bolnavului pentru narcotiză și operație. manifestă acțiune sedativă și colinolică (micșorează spasmul musculaturii netede, secreția salivară, diminuează reacțiile produse de excitarea nervului vag), se asociază bine cu analgezicele.

Melicarul posedă acțiune tranchilizantă fără miorelaxare și diminuarea capacității de muncă. potențează efectul hipnoticelor. se poate utiliza pentru înlăturarea fricii tensiunii neliniștii, mai ales în stomatologia pediatrică

Penibutul penetrează bine bariera hemato-encefală, posedă acțiune sedativă (fără miorelaxare), înlătură frica, neliniștea, îmbunătățește somnul, potențează efectul hipnoticelor și narcoticelor. Particularitate a lui este influența antihipoxică asupra proceselor metabolice și energetice în SNC, cu sporirea sintezei proteice. Se poate utiliza pentru premedicație înainte intervențiilor chirurgicale, de asemenea în terapia complexă a multor maladii cronice ale cavității bucale, însoțite de modificarea statusului emoțional

Hidroxyzina are proprietăți tranchilizante, antiemetice și antihistaminice, efecte ce durează 6-8 ore. Se administrează obișnuit oral 50-100 mg zi. La nevoie poate fi injectată intramuscular, chiar intravenos lent. Administrată oral 50 mg cu o oră înainte manevrelor stomatologice, s-a dovedit utilă în tratamentele pedodontice (ușurează desfășurarea tratamentului).

La administrarea tranchilizanților în condiții de ambulator este necesar de a preveni pacienții despre pericolul administrării concomitente cu remedii deprimante ale SNC (alcooli, antihistaminice etc.), de asemenea, că tranchilizantele pot produce vertij, ataxie, slăbiciune etc.

Preparate antipsihotice și anxiolitice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forme de prezentare	Mod de administrare, doze
Antipsihotice			
1	Clorpromazină Chlorpromazinum	Comprimat (draje): 0,025, 0,05 și 0,1 g. Fiole: soluție 2,5% câte 1 ml, 2 ml și 10 ml.	Câte un drajeu 1-3 ori pe zi (după mese) Intramuscular câte 1-5 ml (cu 2-5 ml sol. 0,25-0,5% procaină) nu mai mult de 3 ori pe zi Intravenos 2-3 ml (cu 20 ml sol. 40% de glucoză) lent
2	Trifluoperazină Trifluoperazinum	Comprimat: 0,001, 0,005, 0,01 și 0,02 g Fiole: soluție 0,2% și 0,5% câte 1 ml	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (după mese). Intramuscular câte 0,5-1 ml de 2-4 ori pe zi
3	Droperidol Droperidolum	Fiole (flacone): soluție 0,25% câte 2 ml, 5 ml și 10 ml.	Intramuscular (intravenos lent), câte 1-2 ml
4	Thioridazină Thioridazinum	Drageuri (comprimat, capsule), câte 0,01, 0,025, 0,05 și 0,1 g. Comprimat retard, câte 0,03, 0,05, 0,1 și 0,2 g.	Câte 0,005-0,2 g de 2-3 ori pe zi Câte 1 comprimat o dată în zi
5	Clozapin Clozapinum	Comprimat: câte 0,025, 0,05 și 0,1 g. Fiole: soluție 2,5% câte 2 ml	Câte 2-4 comprimate de 2-3 ori pe zi. Intramuscular câte 2 ml de 2-3 ori pe zi.
6	Sulpirid Sulpiridum	Comprimat, câte 0,4 g. Fiole: soluție 10% câte 2 ml.	Câte 1 comprimat de 1-3 ori pe zi Intramuscular câte 2 ml de 1-3 ori pe zi.
Anxiolitice			
1	Diazepam Diazepamum	Comprimat (draje), câte 0,002, 0,005 și 0,01 g. Fiole: soluție 0,5% câte 2 ml	Câte 1-3 comprimat (draje) de 1-3 ori pe zi. Intramuscular, câte 2-4 ml. Intravenos 4-6 ml lent (cu 10-20 ml sol. 40% de glucoză).
2	Oxazepam Oxazepamum	Comprimat, câte 0,01, 0,015 și 0,03 g.	Câte 1-3 comprimate de 1-3 ori pe zi.
3	Lorazepam Lorazepamum	Comprimat, câte 0,0005, 0,001, 0,002 și 0,0025 g.	Câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi.
4	Medazepam Medazepamum	Comprimat (capsule), câte 0,005 și 0,01 g.	Peroral, câte 0,005 g de 2-3 ori pe zi

Continuare tabelul 43

5.	Clordiazepoxid Chlordiazepoxidum	Comprimare (draje), câte 0,005, 0,01 și 0,025	Câte 1-2 comprimate (drajeuri) de 1-3 ori pe zi.
6.	Benact zina Benactyzinum	Comprimare, câte 0,001 și 0,002 g.	Câte ½-1 comprimat de 3-4 ori pe zi.
7	Hidroxizina Hydroxyzinum	Comprimare câte 0,01 și 0,25 ■ Fiole, soluție 5% câte 2 ml	Câte 1 comprimat o dată pe zi pe noapte. Intramuscular, 1-2 ml o dată (pentru premedicație)

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ASUPRA FUNCȚIEI ORGANELOR ȘI SISTEMELOR EFECTOARE

Capitolul VIII. PREPARATELE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

B.I. Antianginoasele

Conform datelor OMS, în ultimii 40 de ani, frecvența cardiopatiei ischemice (CPI) a crescut mai mult de 10 ori în lume și are tendință spre creștere pe contul categoriei de vârstă de 35-40 de ani. Profilaxia și tratamentul CPI este una din cele mai importante sarcini ale medicinei. Afară de reglarea regimului de muncă și odihnă, alimentației, diminuarea sarcinilor emoționale și altor măsuri social igienice, un rol important în tratamentul CPI îl joacă medicamentele antianginoase, acțiunea cărora este îndreptată asupra factorilor principali ai patogeniei diferitor forme ale maladiei.

Antianginoasele sunt medicamente ce pot calma sau preveni durerea din crizele de angină pectorală, fiind utile în boala cardiacă ischemică, caracterizată prin neconcordanța între necesarul (cererea) și disponibilul (oferta) de oxigen. Reechilibrarea raportului ofertă-cerere se poate realiza prin creșterea ofertei produsă prin vasodilatație coronariană sau diminuarea cererii, produsă prin scăderea muncii și respectiv a metabolismului miocardic.

Pentru înțelegerea principiilor de elaborare, selecție și utilizarea medicamentelor este necesar de a avea noțiune despre acești factori.

Factorul vascular. De obicei, rolul principal în patogenia CPI se acordă coronarosclerozei. Însă ultima se întâlnește mai frecvent decât CPI și, unul el, de regulă, este insuficient pentru evoluția maladiei.

Factorul metabolic. Necesitatea miocardului în oxigen crește în urma intensificării metabolismului și funcției cardiace sub influența sistemului simpato-adrenergic (stresul psihoemoțional, eforturi mari etc.). În aceste condiții, creșterea necesarului în oxigen, produsă de catecolamine, care depășește esențial necesitatea reală a inimii, nu se asigură chiar și de fluxul coronarian majorat.

Factorul neuro-spastic. Există dovezi convingătoare în folosul posibilității spasmului local al arterei coronariene cu peretele modificat de procesul patologic și, mai rar, cu peretele normal. Acest proces are loc în arterele subepicardice de calibru mare, care au inervație bifuncțională: coronarospastică, care se realizează prin α -adrenoreceptori coronarodilatatoare - prin β -adrenoreceptori. Spasmul neurogen cu ocluzia temporară a arterei, de obicei, apare mai proximal de porțiunea modificată a vasului.

Factorii miocardici și hemodinamici. Se are în vedere posibilitatea apariției

insuficienței reversibile, ascunse a ventriculului stâng (mai des seara, noaptea) la bolnavii cu afectarea difuză și de focar a miocardului. Drept consecință crește presiunea diastolică finală a ventriculului stâng și a volumului de sânge în el. Diminuarea capacității de contracție a ventriculului stâng duce la prelungirea sistolei, majorarea frecvenței contracțiilor și scurtarea intervalelor diastolice (perioada principală de alimentare), scăderea tensiunii arteriale, creșterea presiunii diastolice finale a ventriculului stâng. Brusc se înrăutățește vasele ilarizate inimii, în primul rând, a straturilor subendocardice ale miocardului.

Factorul sanguin este semnificativ și include modificările atât plasmaticce (creșterea vâscozității, nivelului de lipide, fibrinogen, protrombină etc.), cât și în elementele figurate (creșterea rigidității hematiilor, proprietăților agregante ale plachetelor etc.). Drept consecință, are loc înrăutățirea considerabilă a proprietăților reologice sanguine („fluidității”) și creșterea tendinței de trombogeneză, în special în arterele coronariene.

Factorii enumerați ai patogeniei acționează mai des în totalitate și în final duc la conflictul între necesitatea curentă a inimii în oxigen și posibilitatea asigurării ei. Rezolvarea acestui conflict este posibilă prin două căi:

- a) datorită micșorării necesității miocardului în oxigen,
- b) datorită majorării aportului de oxigen.

Anume aceste căi se utilizează pentru abolirea acceselor de CPI, cura spontană de tratament a bolnavilor în perioada acutizării și terapiei prelungite de susținere în continuare, mai ales, în formele grave de CPI după infarctele de miocard suportate.

Clasificarea preparatelor antianginoase

I. Preparatele ce micșorează necesarul miocardului în oxigen și măresc aportul lui:

- a) **Nitrații organici:** nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritritul tetranitrat și preparatele cu acțiune prelungită: Trinitrolong[®], Nitro-Mak[®], Sustac[®], Sustonit[®], sistemele transdermale terapeutice (STT) - Nitrodisc[®], Nitro-dur[®], Nitro-derm[®] etc.
- b) **Blocanții canalelor de calciu:** nifedipină, verapamil, diltiazem, amlodipină, nitrendipină, nicardipină etc.
- c) **Activatorii canalelor de potasiu:** pinacidil, nicorandil, minoxidil, diazoxid, mebefradil etc.
- d) **Unele antiaritmice:** amiodaronă.

II. Preparatele ce micșorează necesitatea miocardului în oxigen:

- a) **Beta-adrenoblocanții:** propranolol, atenolol, metoprolol, talinolol, betoxalol, bisoprolol etc.
- b) **Substanțe ce scad activitatea pacemakerilor cardiaci din nodulul sino-atrial:** alindină, zatebradină, celobradină și ivabradină.

III. Preparatele ce ameliorează transportul oxigenului în miocard:

1. Coronarodilatatoarele miotrope:

- a) **inhibitorii fosfodiesterazei:** xantinol nicotinat, carbocromen, pentoxifilină,

b) inhibitorii adenozinderaminazei, d.pindamol, lidoflazină,

c) donatori de NO: molsidomina

2. Coronarodilatatoare cu acțiune reflexă: Validol[®], Corvalol[®], Valocordin[®], Valoserdin[®], Corvaldin[®]

Preparatele ce îmbunătățesc metabolismul în miocard: trimetazidină, ubidecarenon, emoxipină, mexidol, dicvertină.

Nitrați

Primul loc între nitrați în aspectul siguranței acțiunii și vastității utilizării aparține nitroglicerinei propusă în calitate de remediu antianginos încă în anul 1876 (a și alți nitrați, nitroglicerina manifestă acțiune miotropă inhibitorie directă asupra musculaturii netede vasculare și organelor cavitare. Importanță primordială în mecanismul efectului antianginos al nitraților prezintă

a) dilatația preponderentă a vaselor venoase de calibru mare cu sporirea depozitării sângelui în ele. limitarea întoarcerii sângelui la inimă, scăderea presiunii și volumului sanguin în vasele circuitului mic, presiunii de umplere a ventriculului stâng, volumului rezidual și presiunii în el în timpul diastolei. Aceste modificări hemodinamice (diminuarea presarcinii) joacă un rol decisiv

b) scăderea tonusului arteriolelor mai puțin pronunțată, însă benefică, datorită căreia se micșorează rezistența la ieșirea sângelui din cord în faza sistolică, încordarea dezvoltată de miocard, volumul sistolic și lucrul ventriculului stâng.

Ca rezultat se micșorează sarcina asupra ventriculului stâng, care suferă de hipoxie, scade necesitatea lui în oxigen, crește circulația coronariană. Are loc ușurarea muncii inimii, consecutiv ameliorării condițiilor hemodinamice prin reducerea pre- și postsarcinii eventual prin ameliorarea metabolismului miocardic cu creșterea randamentului acestuia. Conflictul între necesarul miocardului în oxigen și posibilitatea asigurării lui se înlătură.

A doua manifestare a acțiunii nitroglicerinei este îmbunătățirea directă sau indirectă a circulației coronariene.

Nitroglicerina și alți nitrați se deosebesc de majoritatea spasmoliticeilor prin două particularități:

a) vasodilatația arterelor coronariene, preponderent de calibru mare, datorită căreia crește presiunea de perfuzie la intrarea în segmentele sclerozate ale vaselor, circulația în zonele ischemizate crește mai mult sau puțin dar ca și în cele sănătoase fenomenul „de furt” nu este caracteristic.

b) modificarea distribuției circulației intramiocardice în folosul regiunilor sub-endocardice mai vulnerabile la care contribuie scăderea presiunii diastolice finale a ventriculului stâng și presiunii extravasale asupra arteriolelor. Efectul coronarodilatator al preparatului deși are o importanță secundară, își aduce aportul său în acțiunea terapeutică și nu trebuie ignorat.

Acțiunea antianginoasă a nitroglicerinei și în general a nitraților este legată de eliberarea radicalului activ - oxidul de azot (NO), care, activând guanilataza, stimulează formarea GMPc în celulele musculaturii netede. GMPc prin proteinaza GMPc dependentă intervine în procesele de contracție. Are loc defosforilarea lanțurilor de miozină, legarea de către GMPc a Ca^{2+} și relaxarea musculaturii netede.

Nitrații produc relaxarea multor organe cu musculatură netedă: bronhiilor, vezicii biliare, căilor biliare, stincterului (adâi tractu u gastrointestinal, ureterelor. Înșă, asupra vaselor ei pe înocă acțiune mai pronunțată selectivă datorită particularității lor metabolice, celor vasculare și biodisponibilității mai bune (fig. 13).

Nitrații se ut lizează în variate forme farmaceutice, care determină calea de administrare, viteza instalării și durata efectului (tab. 44).

Nitroglicerina comprimate a câte 0,5 mg sau soluție alcoolică 1% conținând 0,2 mg peatură, se administrează sublingual (perlingual). Se absoarbe instantaneu prin mucoasa bucală (15-30 sec.) și ajunge direct în circulația sistemică, evitând primul pasaj hepatic. Produce vasodilație generalizată, dar demebit de intensă în teritoriul carotidian. Se penduc consecutiv înroșirea feței, gâtului, urechilor cu creșterea temperaturii locale. Cetălee cu caracter pulsatil și amețeli. Fenomene considerabile reacție adverse și relativ greu suportate. Vasodilația venoasă, de pă cum s-a spus mai sus, determină scăderea întărceri venoase cu scăderea presărcinii. Vasodilația arterială determină hipotensiune cu scăderea presărcinii. Consecutiv munca inimii este ușurată, de aceea nitrații sunt utiți în forme selecționate de insuficiență cardiacă.

Nitroglicerina se poate administra și *intern* câte 2,5-6 mg o dată (efectul apare tardiv dar este prelungit) sau *transdermic*, sub formă de unguente cu nitroglicerina 2% aplicate pe piele sau emplăstre cu nitroglicerina. Acest tip de administrare realizează un efect prelungit fiind folosit în tratamentul de fond al anginei pectorale.

Isosorbidul dinitrat mononitrat, pentanitrati u tetranitrat etc., se administrează oral în forme retard, având efect prelungit.

Pentru administrarea internă sunt cultivate forme multuaplicate speciale de substanțe, care conțin granule cu diversă viteză de resorbție (individuală) ce permite administrarea lor cu diferite intervale de timp, de la 1 până la 3-4 ori zi. Nitrații sunt bine solubili în grăsimi și penetrează ușor prin mucoasă și pielea necăteată. Pentru administrarea nitraților prin mucoasa bucală se lizează preparate sub formă de comprimate speciale, soluții alcoolice, uleioase în capsule aeromeli, comprimate bucale și peluule polimerice care se introduc pe gingie. Unele din aceste forme se ut lizează numai pentru ulăarea accedelor (comprimate sublinguale, soluție alcoolică în pulveri și soluție uleioasă în capsule, sub formă de aeromel isosorbidul dinitrat cu acțiune rapidă).

Pentru utilizarea pe piele nitrații se prepară sub formă de unguente, aerosoli, dis-emplăstre (sisteme terapeutice transdermale). Efectul sa utilizarea formelor pe piele se dezvoltă lent, dar se prelungeste până la 8-12-24 de ore.

Actualmente indicații, e pentru administrarea nitraților nu se limitează cu angorul pectoral. Ei se utilizează cu succes pentru tratamentul infarctului de miocard în faza acută. Cu acest scop se lizează soluții de nitroglicerina speciale pentru administrare parenterală (în fiole) și de isosorbid dinitrat pentru administrare parenterală (în fiole și flacoane).

Efecte adverse: hipotensiune ortostatică, uneori tahicardie reflexă, une se presărcine cu hiperadrenohocante). Datorită dilatației vaselor meningease e posibilă creșterea presărcinii intracraniene și cetălee sunt descrise ca ură rare de ictus hemoragic. Nitrații dilată de asemenea, vasele intraoculare, dar nu mă crează tensiunea intraoculară.

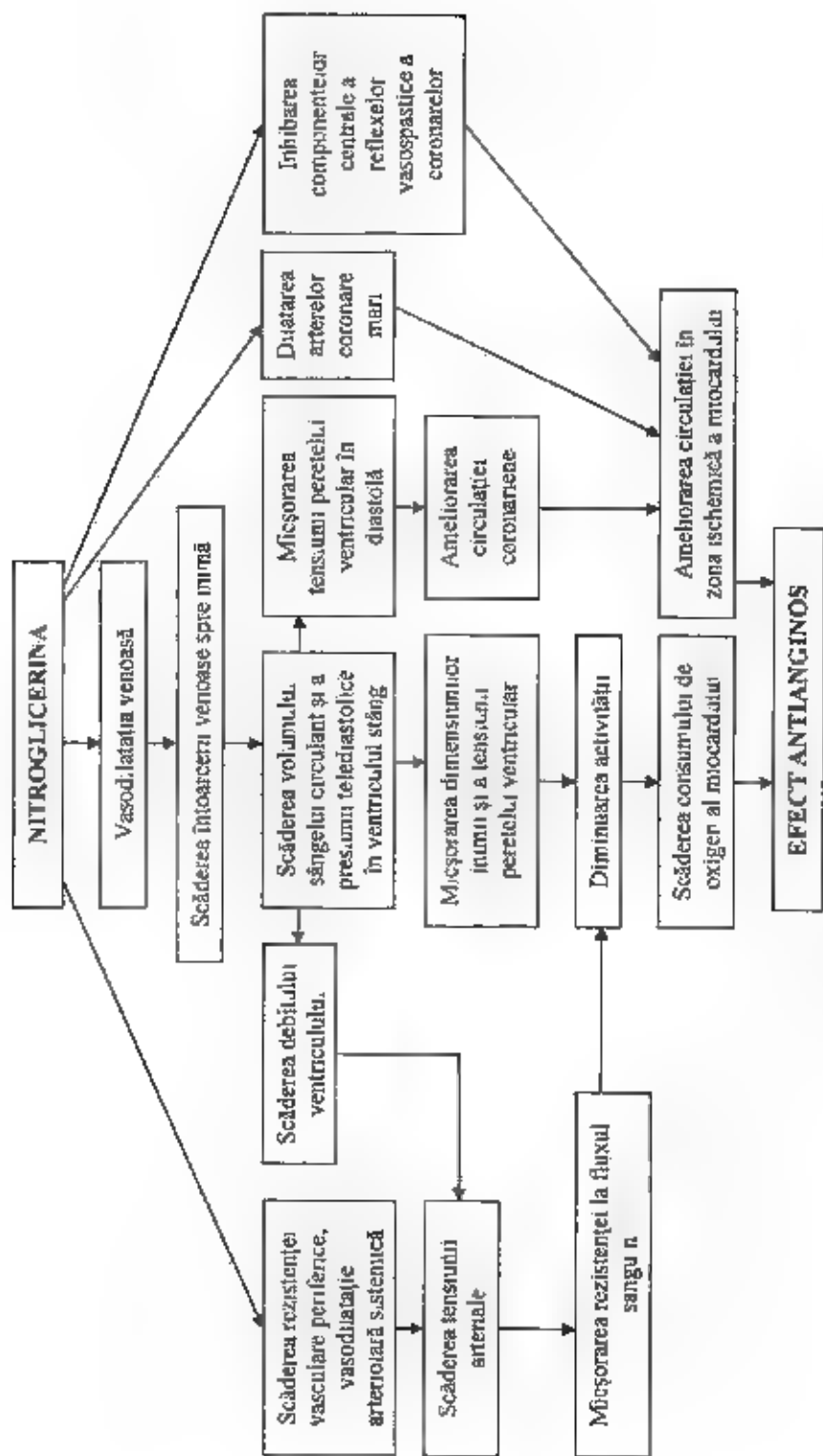


Fig. 13 Mecanismele posibile de acțiune a nitroglicerinei
(după Harkeyci D.A., 2010)

Toleranța la nitrați evoluează lent și nu la toți bolnavii. Totodată, întreruperea bruscă a administrării nitraților după terapia îndelungată, deseori provoacă fenomenul „rebound” intensificarea durerilor caracteristice în cutia toracică, cefalee, amețeli, accelerarea acceselor de angor pectoral, sunt deseori în infarct de miocard și cazuri de moarte subită. De aceea, întreruperea terapiei sistematice cu nitrați trebuie înfăptuită pe calea micșorării treptate a dozelor și frecvenței administrării.

Contraindicații. Ictus hemoragic, tensiune intracraniană, hipotensiune marcată, glaucom cu unghi închis

Tabelul 44

Caracterizarea comparativă a nitraților și molsidominei

<i>Preparatul</i>	<i>Calea de administrare</i>	<i>Începutul acțiunii</i>	<i>Vârful acțiunii</i>	<i>Durata acțiunii</i>	<i>Utilizarea în CPI</i>	
					<i>Jugularizarea acceselor</i>	<i>Prevenția acceselor</i>
Nitroglicerina (comprimate, capsule, soluție)	Sublingual	1-2 min	2-5 min	10-30 min	+	
Trinitrolong (pelicule)	Bucal	2-3 min	30-60 min	3-5 ore	+	+
Nitroangient	Transdermal	15-30 min	1-2 ore	3-8 ore		+
Sustac forte (comprimate)	Intern	20-30 min	45-120 min	4-6 ore		+
Isosorbid din nitrat (comprimate) (aerosol)	Sublingual	3-10 min	20-40 min	1-2 ore	+	+
	Intern	30-50 min	1,5-2 ore	4-6 ore		+
	Sublingual	-2 min	2-5 min	1 oră	+	
Isosorbid non-nitrat (comprimate)*	Intern	30-45 min	60 min	8-10 ore		+
Molsidomină (comprimate)	Sublingual	5-10 min	30-60 min	5-7 ore		
	Intern	20-30 min	-2 ore	4-6 ore		+

Notă: * Biodisponibilitatea isosorbidului mononitrat la administrarea internă alcătuiește 90-100%, isosorbidul din nitrat 22% (intern) și 50% sub lingual; (+) se utilizează; (-) nu se utilizează; (+/-) utilizarea nu e destul de sigură.

Trinitrolongul se livrează sub formă de peliculă polimeră. În cazul aplicării pe mucoasa gingivilor, manifestă acțiune relativ rapidă și îndelungată. Peliculele polimerice conțin câte 0,001 g și 0,002 g de nitroglicerina și se indică atât în profilaxie, cât și pentru abolirea acceselor de angor pectoral. Efectul antianginos se dezvoltă peste 1-2 minute și continuă 3-4 ore. În scopul determinării dozei parțiale individuale pe mucoasa gingivilor se fixează o placă polimeră și se apreciază efectul terapeutic optim în perioada resorbției complete a plăcii. Plăcile se recomandă de aplicat după luarea mesei.

Medicamentele cu acțiune prolongată sub formă de comprimate, ce conțin câte 0 0026 g de nitroglicerină prezintă *Sustac mite* iar 0 0064 mg de nitroglicerină *Sustac forte*. Comprimatele conțin microcapsule cu nitroglicerină, dintre care o parte se dizolvă rapid și manifestă efect curativ peste 10 minute iar alta se dizolvă treptat și acționează timp de câteva ore. Se indică oral, comprimatele se înghitează, fără a fi măstecate, cu un consum moderat de apă.

Indicații. Se utilizează pentru prevenția acceselor de angor pectoral în caz de insuficiență coronariană cronică.

Efecte adverse. În cadrul administrării comprimatelor de sustac sunt posibile efectele adverse caracteristice pentru alte preparate ale nitroglicerinei.

Unul din reprezentanții principali ai nitratilor organici prezintă **Isosorbidul dinitrat**. Se administrează pe cale sublinguală, intravenoasă și inhalatorie. În utilizarea orală începutul acțiunii isosorbidului se constată peste 30-50 min, efectul maxim peste 1-5 ore durata acțiunii este de 4-6 ore. Comprimatele se administrează până la luarea mesei de 3-4 ori pe zi, pentru prevenția acceselor în evoluția cronică a cardiopatiei ischemice.

Fund administrat sublingual (sub formă de comprimate), isosorbidul poate abol accesele de angor pectoral, deși, acțiunea se dezvoltă mai lent, comparativ cu nitroglicerina.

Isosorbidul livrat sub formă de aerosol, produsul comercial **Isomacul-Spray®**, este folosit pentru abolirea acceselor de angor pectoral iar sub formă medicamentoasă pentru administrare intravenoasă **Isodinitol®**.

Actualmente isosorbidul mononitrat, metabolitul activ al isosorbidului dinitrat, se utilizează în calitate de vasodilatator periferic în formele grave de insuficiență cardiacă. Diminuând tonusul vaselor periferice preparatul reduce fluxul venos spre cord, previne în circuitul mic dispneea și cianoza. Este necesar să se indice în tratamentul endarteritei și altor maladii însoțite de spasmul vaselor periferice.

Efectele adverse și contraindicațiile sunt similare cu cele ale nitroglicerinei.

Molsidomina Este un preparat antianginos din clasa azidoniminelor, care exercită efect vasodilatator periferic, ce contribuie la scăderea refluxului venos spre cord, mățește presiunea asupra cordului, diminuează necesitatea miocardului în oxigen, ameliorează circulația sângelui în stratul subendocardial al miocardului și circulația colaterală în ateroscleroză coronariană. Scade presiunea în circuitul mic.

Caracterul modificărilor hemodinamice generale și intracardiace se reflectă benefic asupra stării bolnavilor atât cu angor pectoral, cât și insuficiență cardiacă cronică.

Farmacocinetica. După administrarea orală molsidomina se absoarbe rapid în tubul digestiv și pătrunde în circulația sistemică, se metabolizează în ficat cu formarea metabolitelor vasoactive. Perioada de înjumătățire - circa 3,5 ore. Se elimină pe cale renală, de regulă, sub formă de metabolit. Timpul declanșării efectului depinde de modul de administrare și constituie 30 min în cazul administrării orale și 10 min - sublinguale.

Indicații. Se utilizează pentru abolirea și profilaxia acceselor de angor pectoral, în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Contraindicații: Hipersensibilitate față de preparat, hipoemie marcată, colaps, insuficiență miocardică acută, edem pulmonar toxic, primul trimestru de sarcină, nou-născuți.

Efecte adverse: Hipotensiune ortostatică, cefalee, rareori flaying, nausee.
Blocanții canalelor de calciu ca antianginoase

Preparatele acestui grup actualmente ocupă un loc important în terapia sistemică a C.P.I. mai ales, cu cele manifestate în patogenie. Numărul lor este destul de mare. În această clasă se includ medicamente de diverse structuri:

- derivați fenilalchilaminici: verapamil, galopamil, tiapamil, prenolamină,
- derivați dihidropiridinici: nifedipină (de primă generație), nicardipină, felodipină, nitrendipină, isradipină, nimodipină,
- derivați dibenzotiazepinici: diltiazem,
- derivați piperazinici: cinarizina, flunarizina, lidoflazina.

Din clasa dihidropiridinilor circa 10 comp. se folosesc în tratamentul C.P.I. Din derivați fenilalchilaminici și dibenzotiazepinici se utilizează mai frecvent verapamilul și diltiazemul. Toate preparatele, în afară de acționează antianginosă, mai posedă și acțiune antihipertensivă.

Ca acțiune blocanții acționează la nivelul polului intern al canalelor voltaj-dependente de calciu, în manieră similară cu procesul de stabilizare de membrană, determinând scăderea marcată a influxului de ioni de calciu, în special la nivelul nodului sino-atrial și joncțiunii atrio-ventriculare. Administrarea calciu-blocanților are drept consecință scăderea frecvenței cardiace, a vitezei de conducere la nivel atrio-ventricular și a forței de contracție, care determină reducerea consumului de oxigen.

Introducând în cazul musculaturii netede cuplul excitatie-contracție este strict dependent de influxul de calciu, medicamentele din această clasă induc un efect relaxant. Musculatura netedă vasculară și în special cea arterială este primordială vizată în acest caz. Efectul vasodilatator al calciu-blocanților, cu scăderea rezistenței periferice (diminuarea posturcării) și a întoarcerii venoase, determină diminuarea presiunii intraventriculare în diastolă, cu favorizarea irigației miocardice și creșterea aportului de oxigen. Efectul vasodilatator vizează și sectorul coronarian, calciu-blocanții fiind considerate ca antianginoase de primă opțiune în angina vasospastică. Blocanții canalelor de calciu din grupa nifedipinei practic nu influențează contractilitatea miocardului și conductibilitatea, dar pot reflectiv spori frecvența contracțiilor cardiace. Verapamilul și diltiazemul diminuează contractilitatea muscularului, conductibilitatea și automatismul, reduc frecvența contracțiilor cardiace. Datorită acestor proprietăți, pe lângă angina pectorală și boala hipertensivă, ele se folosesc în tahiaritmii.

Actualmente sunt elaborate derivate dihidropiridinice de generația II a cu proprietăți farmacocinetice mai deslășuite și mai active, ce permite de a le administra 1-2 ori pe zi și în doze mai mici ca preparatele din prima generație: nifedipina, nicardipina, isradipina, amlopidina, felodipina. Dintre acestea, nifedipina posedă cea mai selectivă acțiune asupra vaselor coronariene.

Domeniul principal de utilizare a BCC este terapia sistemică a C.P.I. deși,

nifedipina se utilizează și pentru abolirea acceselor de angor pectoral și puseelor hipertensive.

Reacțiile adverse la BCC sunt puțin numeroase: cefalee, greață, vomă, slăbiciune, care se observă de obicei la începutul tratamentului, dar cu micșorarea dozelor dispar. Uneori apar edeme ale membrelor inferioare în regiunea gleznelor. Verapamilul și diltiazemul sunt contraindicate în dereglările conductibilității atrioventriculare.

Reprezentanții:

Nifedipina. Farmacocinetica. Acțiunea preparatului se dezvoltă rapid. În cazul administrării sublinguale efectul nifedipinei se manifestă peste 5-15 min. iar pe cale orală - peste 10-30 min. Efectul maxim evoluează peste 30-90 min după administrare orală și persistă timp de 4-6 ore. În cazul utilizării perorale 90-100% de nifedipină se absoarbe în tubul digestiv. Bio-disponibilitatea absolută constituie 40-60%. 95% de nifedipină se conjugă cu proteinele plasmatiche. Preparatul se supune biotransformării. În organismul uman se produc trei metaboliți activi ai nifedipinei, care se elimină pe cale renală, doar o cantitate neînsemnată a preparatului se elimină cu masele fecale.

Farmacodinomie. Nifedipina inhibă transportul ioniilor de calciu prin canalele lente de calciu a membranelor celulare în interiorul cardiomiocitelor și celulelor musculare netede a vaselor coronariene și periferice. Reducerea contractilității miocardului și a activității cardiace micșorează necesarul miocardului în oxigen datorită diminuirii rezistenței vasculare periferice și consecutiv a creșterii fluxului sanguin. Nifedipina dilată arterele coronariene spasmate, ameliorază circulația coronariană poststenotică în cazul obstrucțiilor aterosclerotice.

Indicații. Cardiopatie ischemică - angor pectoral stabil, angor vasospastic (Prinzmetal.), puseuri hipertensive, sindromul Raynaud.

Contraindicații. Șoc cardiogen, hipersensibilitate la preparat, infarct miocardic acut, stenoza pronunțată a orificiului aortei, hipotensiune arterială marcată, sarcină și lactație.

Efecte adverse. La începutul tratamentului sunt posibile: cefalee, slăbiciune, tahicardie, hipotensiune, edemul gambelor, vertij, fatigabilitate, rareori - nausee, senzație de suprasaturație, diaree, prurit, urticărie, hiperplazie a gingivelor, hiperglicemie tranzitorie, modificarea tabloului sanguin. În ultimii ani s-a stabilit, că nifedipina poate mări incidența infarctului de miocard și a ictusului.

Amlodipina este o dihidropiridină cu absorbție lentă și efect prelungit, deși se aseamănă cu nifedipina în privința profilului hemodinamic, amlodipina induce într-o mai mică măsură tahicardie reflexă, datorită timpului lung de înmătățire (35-50 de ore) și a concentrației plasmatice mici.

Verapamilul acționează primordiar asupra miocardului determinând depresiunea funcției cronotrope, dromotrope și inotrope. Comparativ cu dihidropiridinele, verapamilul este mai puțin eficient în privința efectului vasodilatator.

Administrarea intravenoasă a verapamilului produce scăderea rezistenței periferice, dar tahicardia reflexă este suprimată, prin efectul cronotrop negativ direct. Acțiunea antianginoasă a verapamilului este, în primul rând, rezultatul scăderii necesarului miocardic în oxigen.

Diltiazemul este un derivat dibenzotiazepinic, cu acțiune similară verapamilului. Efectul său coronarodilatator este evident, în timp ce acțiunea asupra venelor sistemice este nesemnificativă.

Beta-adrenoblocanțele

Farmacologia acestor preparate a fost expusă anterior (vezi *Adrenoblocanțele*).

Beta-adrenoblocanțele realizează efect antianginos prin scăderea forței de contracție a miocardului și reducerea frecvenței cardiace, cu diminuarea consumului de oxigen. Există o creștere duratei diastolei permițând ameliorarea circulației coronariene în zona subendocardică, prin prelungirea timpului diastolic de perfuzie. Prin acțiunea antihipertensivă, beta-blocanțele contribuie suplimentar la amplificarea efectului antianginos (diminuă duratărea).

Beta-blocanțele sunt considerate ca antianginoase de a doua opțiune, utilizarea lor presupunând asocierea cu antianginoase din clase nitratelor. Beta-blocanțele sunt indicate în angina cronică stabilă și contraindicate în angina vasospastică. Se folosesc ca tratament de fond al cardiopatiei ischemice.

Scopul utilizării lor în angorul pectoral este simplu: înlăturarea influențelor simpatiche excesive asupra inimii în stările de stres și limitarea influenței eterente a emoțiilor asupra sistemului cardiovascular, reducerea necesarului în oxigen și economizarea metabolismului în urma diminuării pe mare a lucrului inimii.

În acțiunea curativă a preparatelor are importanță și inhibarea lipolizei, întrucât auziți grași liberi exercită acțiune alterantă asupra mitocondriilor membranelor celulare și mitocondriale. În întreaga adrenoblocanțele sunt mai eficiente la predominarea factorului neuro-metabolic în patogenia C.P.I.

Toate beta-blocanțele sunt eficiente în cardiopatia ischemică, însă nici unul nu are un spectru de acțiune ideal. Reprezentanții blocanților β -adrenoreceptorilor au avantajul cardioselectivității, dar și dezavantajul fenomenului de rebound după suspendarea bruscă a tratamentului. Efectul se manifestă prin agravarea maladiei (accesele devin mai frecvente și mai grave, apar aritmii), până la dezvoltarea infarctului de miocard a mușchi subite. Frecvența fenomenului „rebound” constituie 5%. Din aceste considerente se necesită întreruperea treptată a beta-adrenoblocanțelor, în special în cazul administrării lor îndelungate (timp de 4-6 săptămâni).

Un remediu antianginos nou cu alt mecanism de acțiune este trimetazidina. Preparatul îmbunătățește metabolismul energetic în cardiomiocite, care au fost supuse hipoxiei și ischemiei, contribuie la utilizarea economică a A.T.P.-ului, normalizează funcția canalelor membranare ionice. Astfel, preparatul manifestă acțiune antihipoxiană, care se manifestă prin creșterea rezistenței miocardului la hipoxie. La bolnavii de C.P.I. trimetazidina reduce frecvența și durata acceselor, mărește toleranța la eforturile fizice, permite de a micșora consumul de nitrați. Se utilizează în tratamentul complex al C.P.I. profilaxia acceselor de angor pectoral. Dintre efectele adverse sunt posibile reacțiile alergice.

Indicațiile principale pentru administrarea antianginoaselor

<i>Nitrații</i>	<i>BCC – derivați dihidropiridinei</i>	<i>BCC – derivați fenilalchilaminei și dibenzotiazepinei</i>	<i>Beta- adrenoblocanțele</i>
Angor pectoral, (profilaxia și abolirea acceselor), infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă cronică (nifedipina, dinitrat de isosorbid, molsidomina)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor), boala hipertonică, boala Raynaud, insuficiență cardiacă cronică (nifedipina etc.)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor), boala hipertonică, aritmii cardiace (verapamil, diltiazem)	Angor pectoral, (profilaxia acceselor), boala hipertonică, aritmii cardiace, migrenă – profilaxia (propranolol, metoprolol, atenolol etc.)

Notă: Nifedipina se utilizează, de asemenea, pentru terapia puseilor hipertensive. Pentru această comprimatul se va mastica și se va ține în gură până la rezorbția deplină.

Preparatele antianginoase

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Modul de administrare</i>
1.	Nitroglicerina Nitroglycerinum	Comprimat, câte 0,00025 și 0,0005 g. Capsule (soluție oleoasă de 1%), câte 0,0005 și 0,001 g. Fiole cu soluție alcoolică de 1%, câte 10 ml	Sublingual câte ½-1 comprimat (în acces). Sublingual câte 1 capsulă în caz de acces (se poate zdrobi cu dinți). Câte 1-2 picături pe o buclă de zahăr sublingual
2.	Maycor nitrospray Nitrolingual-spray Nitromintum	Aerosol dozat (180; 200; 250 și 300 doze, o doză conține 0,0004 nitroglicerina).	Preparatul se pulverizează sublingual (se poate repeta peste 2 min).
3.	Trinitrolong Trinitrolongum	Pelicle pe amare, câte 0,001 și 0,002 g nitroglicerina	Se aplică pe mucoasa gingiei superioare deasupra caninilor (după mese)
4.	Isosorbid dinitrat Isosorbidi dinitratum	Comprimat, câte 0,005, 0,02, 0,03 și 0,04 g. Pelicule polimerice care conțin câte 0,02 și 0,04 g de isosorbid dinitrat.	Câte ½-1 comprimat, 3-4 ori pe zi (până la mese) Sublingual, 0,005- 0,01 g (comprimatul de zdrobit) (pentru abolirea accesului). De aplicat pe gingia anterioară de asupra caninilor (după mese), 1-3 ori pe zi.
5.	Isosorbid mononitrat Isosorbidi mononitratum	Comprimat, câte 0,01, 0,02 și 0,04 g. Comprimat (capsule) retard câte 0,04, 0,05, 0,06 și 0,1 g. Fiole, soluție de 1%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, 2 ori pe zi. Câte 1 comprimat (capsulă) o dată în zi dimineața (după mese fără mestecare). Intravenos 1-5 ml (lent sau în perfuzie).

6	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate (drajee), capsule, câte 0,005, 0,01 și 0,02 g; Comprimate (capsule) retard, câte 0,02, 0,03, 0,04 și 0,06 g; Flacoane cu soluție de 1% și 2% câte 30 ml și 100 ml Flacoane cu soluție de 0,01% câte 50 ml	Câte 1-2 comprimate (drajee), capsule 2-4 ori pe zi Sublingual (de zdrobit) 2 comprimate, 2-3 ori pe zi Câte 1-2 comprimate (capsule) 1-2 ori pe zi (după mese, fără zdrobire). Câte 10-20 picături, 2-4 ori pe zi. Intravenos (pentru abolirea puseului hipertensiv), infuzie lent până la 50 ml (pe parcursul a 4-8 ore)
7	Trimetazidină Trimetazidinum	Comprimate, câte 0,02 g	Câte 1 comprimat 2-3 ori pe zi (în împul masei)
8	Valdoil Valdolium	Comprimate, câte 0,06 g. Flacoane, câte 5 ml Capsule, câte 0,05 și 0,1 g	Câte 1 comprimat sublingual, în timpul accesului Câte 4-5 picături pe o bucatică de zahăr Câte 1 capsulă sublingual, în timpul accesului

Medicamente utilizate în tratamentul infarctului miocardic acut

Infarctul miocardic este o boală acută, cauzată de apariția a unui sau mai multor focare de necroză ischemică a miocardului în urma insuficienței circulației coronariene absolute (tromboza arterei coronariene) sau relative (spasmul vascular, producerea necesarului înalt în oxigen a miocardului pe fondul posibilităților limitate brusc a circulației reduse). În majoritatea cazurilor, cauza principală a infarctului este ateroscleroza vaselor coronariene (se observă la mai mult de 90% decedați de infarct). Mai des evoluează la persoanele cu CPI în anamneză, dar poate fi instalată brusc pe fondul sănătății aparente, inclusiv la persoane tineri, de regulă, în urma suprasolicitării psihoe emoționale puternice. Necroza se dezvoltă pe parcursul a câtorva ore, dimensiunile și localizarea depinde de calibrul arterei trombozate, are tendință de proliferare datorită includerii în tromboză a noilor ramuri arteriale și reducerea posibilităților vascularizării colaterale. Infarctul de miocard este însoțit frecvent de dureri puternice, frica morții, excitație, activarea sistemului simpato-adrenergic, spasmul arterelor coronariene și periferice, toate acestea creează solicitare suplimentară a organului afectat și totodată sporește conflictul între necesarul în oxigen și posibilitățile asigurării lui puternic reduse. Apar aritmii (la mai mult de 90% bolnavi) și insuficiența cardiacă acută, care pot duce la fibrilație ventriculară și șocul cardiogen.

Obiectivele farmacoterapiei infarctului de miocard (ele trebuie să se soluționeze în termene cât mai scurte) sunt:

a) în asigurarea deplină a sindromului de durere, frică, senzației morții apropiate - intravenos se administrează un analgetic opioid (se preferă fentanilul, morfina sau

trimep ridina), un anxiolitic (diazepam) sau neurolepticul droperidol (dacă lipsește hipotensiunea); dacă durerile nu se abatesc — peste 20-30 min administrarea intravenoasă a analgezicului se repetă la necesitate — amestec de propanolol de azot cu oxigen, neuroleptanalgezie. Pentru îndulțarea fricii și excitației suplimentar se poate administra diazepam.

b) micșorarea solicitării inimii: mai ales, dacă infarctul miocardic a apărut pe fondal de boală hipertonică sau a produs hipertensiune arterială (activarea sistemului simpato-adrenergic). Însurșirea condițiilor lucrului inimii afectate este una din măsurile pe larg utilizate în medicina mondială, la care cu cât mai timpuriu se apelează, cu atât este mai eficientă — infuzia pre-ungită intravenoasă a soluției de nitroglicerină sau de nitroglicerit dinitrat sub controlul tensiunii arteriale, frecvenței contract. (or. cardiac. E.C.G. Conform stat. stat. la utilizarea timpurie a nitroglicerinei (1-10 min. la 4 ore de la apariția simptomelor de infarct miocardic) infuzia soluției de nitroglicerină rapid îndalță durerea, întrerupe progresarea infarctului, micșorează dimensiunile lui și reduce frecvența apariției șocului cardiogen (cu 6-8%) și letalității (cu 4-7%). Metoda este contraindicată în șoc colaps, hipotensiune arterială (< 80/60 mm Hg), ictus hemoragic, hipertensiune intracraniană, efecte adverse: greață, vertij, cefalee, tahicardie, hipotensiune.

În scopul normalizării tensiunii arteriale și înlăturării pericolului de edem pulmonar se pot folosi ganglioblocanțele cu durată scurtă și medie de acțiune (trep-tu-azametoniu), diuretice (furosemid), n-țrați (nitroglicerină) și altele (bendazot, su-țat de magneziu etc.).

c) întreținerea funcției contractile a cordului în insuficiență șocul cardiogen reprezintă o sarcină dificilă. Către utilizarea tradițională a g-kozidelor cardiace (strofantină, digoxină, izolanidă etc.), actualmente atitudinea este negativă: majorarea contractilității miocardului este nesemn-țată și sau chiar dubioasă, iar, influența negativă asupra transmiterii impulsurilor, aprofundarea hipotensiunii și creșterea excitabilității cardiace înrăutățește sau provoacă tulburări de ritm periculoase. În cazul scăderii bruște a volumului sistolic și minor-vi lumului cardiac, în șocul cardiogen preferință se acordă ut-ilității prudente a preparatelor cardostimulatoare (dopamină, dobutamină etc.). Pentru combaterea hipotensiunii se pot folosi, de asemenea, norepinefrina, fenilefrina, soluțiile perfuzabile (dextran 40-70 etc.), g-ucocorticoizi (prednisolonul, deksametazona, hidrocortizonul), angiotenzinamida etc. Pentru evitarea edemului pulmonar se efectuează perfuzie cu amestec de soluți de nitroglicerină și dopamină. În scopul alimentării miocardului se utilizează glucoză cu insulină pentru înlăturarea din metabolism a acizilor grași, oxidarea cărora necesită mai mult oxigen. Inhalarea oxigenului pe tot parcursul terapiei infarctului de miocard se consideră obligatorie.

d) *terapie trombolitică* este o metodă medicamentoasă de combatere a ocuziei arterei coronariene prin tromb-ț. Circulația coronariană se restabilește mai ușor atunci, când de la debutul maladiei a trecut nu mai mult de 3 ore. De aceea, fibrinoliticii se va administra la etapa prespitalicească. În lipsa contraindicațiilor (hemoragie ulcer gastroduodenal), în primele zile (1-3 zile) se administrează în perfuzie intravenoasă *fibrinolizina* (20-40 min l. A), *alteplaza* (100 mg), *prourokinaza* (8 min l. A sau

80 mg) *reteplaza* (10 l. A) *streptokinaza* (1.5 mln l. A) *tissueplaza* (0.5 mg/kg) etc. Toate fibrinoliticele se utilizează în asociere cu acid acetilsalicilic, de asemenea concomitent cu heparina nefracționată (standardă). Anticoagulantele cu acțiune directă se utilizează pentru sprijinirea eficientei terapiei trombolitice. Tratamentul se efectuează sub controlul indicelui protrombic.

c) *terapie anticoagulantă*: heparina nefracționată se administrează intravenos câte 60 l. A/kg (nu mai mult de 4000 l. A) în bolus, apoi în perfuzie. Pot fi utilizate heparinele cu mazăș moleculară mică administrate subcutan: *nadroparină de calciu* (cate 0.3 ml o dată zi) *dalteparină* *enoxaparină* (cate 40 mg o dată zi).

Anticoagulantele se administrează tuturor bolnavilor cu infarct miocardic, presupus și care nu prezintă contraindicații. Tratamentul combinat al acidului acetilsalicilic cu un preparat fibrinolitik este standardul de aur în tratamentul infarctului.

f) în scopul reducerii activității cardiace și în tahicardie este indicată utilizarea *beta-adrenoblocanților*. Beta-blocantul intravenos de urgență îmbunătățește relația miocardică de cerere ofertă în urgen, atenuează durerea, reduce dimensiunile infarctului și scade incidența aritmiilor ventriculare severe. Terapie cu beta-blocante după infarct este utilă pentru majoritatea pacienților, deoarece reduce rechemia recurentă și reinfarctizarea, cu excepția cărora le este în mod special contraindicată. În practica medicală se utilizează următoarele beta-blocante intravenos: atenolol, metoprolol, propranolol, talinolol etc. Beta-blocantele se administrează intravenos în doze mici, sub controlul TA, ECG, conductibilității cardiace, simptomelor insuficienței cardiace și semnelor de bronhospasm.

Adminstrarea beta-adrenoblocanților în infarctul miocardic este contraindicată în cazul atroxventricular, insuficiență cardiacă, tensiunes arteriale sistolice mai mică de 100 mm Hg, bradycardie (puțin mai puțin de 55) deoarece în insuficiența formată impulsurilor în nodul sinusal, ele pot produce stopul cardiac. Sunt contraindicate și în cazul astmului bronșic în anamneză.

g) una din sarcinile urgente în infarctul de miocard este combaterea aritmiilor. Aritmiile de diverse localizări și intensitate se observă în infarctul de miocard la 9 bolnavi din 10. Deosebit de tipice și periculoase sunt aritmiile de proveniență ventriculară: extrasistolele polipice și recurente, tahicardia ventriculară permanentă și paroxistică de asemenea, tahicardia nodulară și dereglări de tip atrial, dacă conduc la tulburări hemodinamice pronunțate. Toate acestea sunt indicații vitale pentru utilizarea remediilor antiaritmice.

Aritmiile ventriculare:

- Extrasistole ventriculare: *inducând toxicul de bretilu amiodaronă propafenonă, mexiletină, beta-blocante*
Tahicardia ventriculară: *inducând toxicul de bretilu amiodaronă propafenonă, flecainidă etc.*

Aritmiile supraventriculare

- Extrasistole atriale: *chimind propafenonă amiodaronă*
Tahicardia paroxistică supraventriculară: *verupamil propafenonă amiodaronă, flecainidă*
Fibrilația atrială și fibrilația atrială: *digoxină în asociere cu beta-blocant*

Profilaxia recidivei flutterului atrial se va face după caz cu *chinidină*, *verapamil*, *sotalol*, *amiodaronă*

Tulburări de conducere:

- Blocul A-V de gradul I și II Wenckebach: *atropină* 0,5 mg intravenos, apoi 1-1,5 mg în 24 ore / perfuzie intravenoasă

Blocul A-V de gradul II Mobitz și gradul III: *atropină* și *hidrocortizon* în caz de persistență a unui ritm prea rar: *isoprenalină* intravenos.

Blocul A-V de gradul II și III: inițial *isoprenalină* intravenos

b) utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie reduce mortalitatea secundară infarctului, favorizează o remodelare ventriculară limitată, reducând formarea anevrismelor ventriculare sau întinderen lor, contribuie la controlul și tratamentul insuficienței ventriculare. Aceste preparate trebuie prescrise în primele 24 de ore tuturor pacienților cu infarct miocardic cu insuficiență cardiacă dovedită (după alți autori: la 2-3 zile după debut). Tratamentul începe cu administrarea perorală a dozelor mici, care treptat se măresc, până la atingerea dozelor recomandate sau maximal tolerate. Se utilizează următoarele preparate: *captopril*, *lisinapril*, *ramipril*, *trandolapril*, *enalapril* etc.

c) alte măsuri sunt îndreptate spre normalizarea echilibrului electrolitic și stării acido-bazice (soluție repolarizantă: panangină, hidroxicarbonat de sodiu etc.), îmbunătățirea proprietăților reologice sanguine (dextran 70, pentoxifilină etc.), înălbuirea și profilaxia vomelor (*trifazină*, *droperidol*, *haloperidol*, *metoclopramidă* etc.), restabilirea funcției renale (terapie infuzională: *furosemid* etc.).

Astfel se prezintă în linii generale strategia efectuării terapiei intensive a bolnavilor cu infarct miocardic în cea mai periculoasă perioadă acută.

8.2. Antihipertensivele

Medicația antihipertensivă cuprinde medicamente aparținând unor grupe chimice și farmacologice variate capabile să scadă tensiunea arterială mărîtă, ca urmare a diminuirii rezistenței vasculare periferice și/sau scăderii debitului cardiac.

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai răspândite maladii cardiovasculare. De această boală suferă circa 10-30% populație totodată, mai des se întâlnește în țările industrial dezvoltate ale Europei Americii de Nord, de asemenea, a Japoniei. Hipertensiunea arterială poate duce la infarctul miocardic, ictusuri, insuficiență cardiacă cu tulburări de ritm, insuficiență renală. De aceea, tratamentul cu succes al hipertensiunii arteriale simultan devine și metodă de profilaxie a acestor stări critice. După recomandarea Comitetului de experți al OMS (1999), indicele principal al hipertensiunii este valoarea tensiunii sistolice de 140 mm Hg și mai mult și a celei diastolice de 90 mm Hg și mai mult.

Majorarea tensiunii arteriale poate fi primară, fără născut dereglări ale funcției organelor interne. Aceasta este boala hipertonică, sau hipertensiunea esențială ca unitate nosologică de sine stătătoare. Hipertensiunea arterială poate apare secundar în urma proceselor patologice ca simptom al altor boli (există mai mult de 50). Acestea sunt hipertensiunile secundare sau simptomatice. Ele pot fi cauzate de afecțiunea SNC, rinichilor, vaselor magistrale, tulburărilor endocrine, utilizarea îndelungată a unor medicamente.

Hipertensiunea arterială esențială constituie circa 80% din toate hipertensiunile arteriale restul sunt hipertensiuni secundare (renale – circa 10%, endocrine – 5% etc.)

În mii generale, nivelul tensiunii arteriale este determinat de interacțiunea a trei factori:

a) tonusului vascular (în temei a segmentului precapilar), care determină rezistența vasculară periferică;

b) funcției de pompă a inimii, care determină volumul sistolic (bătăie) și minut-volumul,

c) volumului circulant al sângelui.

Medicația antihipertensivă se adresează în deosebi hipertensiunii arteriale esențiale. Bine condus, tratamentul antihipertensiv reușește de cele mai multe ori să mențină valorile tensionale cât mai apropiate de cele normale, împiedicând apariția complicațiilor și permițând bolnavilor să ducă o viață obișnuită.

Valorile tensionale peste care se recomandă medicația antihipertensivă sunt de peste 140/160 mm Hg 1A sistolică și 80/90 mm Hg 1A diastolică. La persoanele ce prezintă factori de risc (diabet, cardiopatie ischemică etc.) se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv la valori ale maximei de 140 mm Hg.

La persoanele vârstnice (peste 60 de ani) tratamentul este recomandat la valori ale maximei peste 160 mm Hg, deoarece valorile tensionale coborâte pot induce hipoperfuzia organelor interne.

Întrucât hipertensiunea arterială se asociază frecvent cu alte afecțiuni, în deosebi cardiovasculare, alegerea medicației antihipertensive va avea un caracter individualizat, ținându-se seama de situația clinică globală. Astfel, la hipertensivi cu insuficiență cardiacă nu se administrează propranolol (are și efect inotrop negativ), la cei ce au anevrism de aortă trebuie evitate medicamentele ce cresc debitul cardiac, la cei cu cardiopatie ischemică nu se administrează antihipertensive ce cresc consumul miocardic de oxigen etc.

În funcție de *mecanismul principal de acțiune*, medicamentele antihipertensive se clasifică în:

A. Antihipertensivele neurotrope:

I. *Inhibitorii simpatici cu acțiune centrală*: clonidină, metildopă, guanfacină, guanabenz, moxonidină, rilmenidină (agoniști ai adrenoreceptorilor α_2 presinaptici și sau imidazoici presinaptici).

II. *Simpatolitice*: reserpină, guanetidină, pempidină, guanadrel, bretiliu tosilat etc.

III. *Ganglioblocante*: trimetazan, trepiniu, hexametoniu, azametoniu etc.

IV. *Alfa-adrenolitice* *alfa-adrenolitice*: prazosină, doxazosină, terazosină, trimazosină, alfuzosină *alfa- și alfa-adrenolitice*: fentilamină, fenoxibenzamină, tolazolină, prazosin, clorpromazină, droperidol, dihidroergotamină etc.

V. *Beta-adrenolitice*: propranolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, timolol, metoprolol, metoprolol, acebutolol, alprenolol, bisoprolol, betaxolol, sotalol, celiprolol, nebivolol,

– *beta-adrenolitice neselective*:

a) *fără activitate simpatomimetică intrinsecă*: propranolol, nadolol, sotalol, timolol, cloranolol etc.;

- b) cu activitate simpatomimetică intrinsecă:* oxprenolol, penbutolol, lopindolol, pindolol,
- c) cu acțiune vasodilatatoare:* pindolol, dilevalol, carteolol
- **beta-adrenolitice selective:**
 - a) fără activitate simpatomimetică intrinsecă:* betaxolol, binoprolol, esmolol, nebivolol etc.;
 - b) cu activitate simpatomimetică intrinsecă:* atenolol, metoprolol, acebutolol, talinolol;
 - c) cu acțiune vasodilatatoare:* celiprolol, acebutolol, bevantolol, nebivolol.
- VI. Alfa+beta-adrenolitice:** labetalol, proxodolol, carvedilol.
- VII. Antiserotonice:** ketanserina
- VIII. Inhibitorii simpatiei cu acțiune mixtă:** urapidil.

B. Antihipertensivele miotrope (vasodilatatoare)

I. Directe:

- a) arteriodilatatoare:* hidralazina, diazoxid, minoxidil, dihidralazina,
- b) venodilatatoare:* bendazol, nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat.
- c) arterio- și venodilatatoare:* nitroprusiat de sodiu.

II. Blocantele canalelor de calciu:

Selective:

- a) derivații fenilalchilaminei:* verapamil, nifedipină, galopamil
- b) derivații dibenzotiazepinei:* diltiazem
- c) derivații dihidropiridiniei:* nifedipină, amlodipină, lacidipină, flacidipină, nicardipină, nisoldipină, nitrendipină, nifedipină, felodipină etc.

Neselective:

- a) difenilpropilamine:* prenilamină, perhexilină,
- b) fenilpiperazine:* cinnarizina, flunarizina, lisdoflazina, trimetazidina,
- c) alte structuri:* bepridil, benciclan

În funcție de specificitatea de organ și țesut și acțiunea dominantă, blocantele canalelor de calciu se clasifică:

- **predominant vasodilatatoare arteriolare periferice (antihipertensive) tip nifedipină;**
- **predominant vasodilatatoare coronariene (antianginoase): tip diltiazem;**
predominant deprimante cardiace, pe miocardul contractil și țesutul nodal (antiaritmice), tip verapamil.

III. Activatoarele canalelor de potasiu: nicorandil, pracidil, diazoxid, minoxidil, cromakalim.

IV. Diverse: sulfat de magneziu, bendazol.

C. Antihipertensivele cu influență asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron:

- I. inhibitorii secreției reninei:** beta-adrenoliticele;
- II. antagoniștii reninei (specfici sau prin anticorpi antireninici):** aliskiren, remikiren.

III. inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei (IECA): captopril, enalapril, lizinopril, spirapril, ramipril, perindopril, moexipril, benazepril, alacepril,trandolapril, cvinalapril etc.

IV antagoniștii receptorilor angiotensinici (AT-1): losartan, valsartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, candesartan etc

V. antagoniștii aldosteronului: spirono actonă, triamteren, amilorid

VI. inhibitorii vasopeptidazelor: omapatrilat

D. Antihipertensivele cu influență asupra echilibrului hidrosalin (ce scad volumul sanguin - diureticele):

a) tiazidice și similare farmacologic: hidroclorotiazidă, clortalidon, indapamid, xipamid etc.;

b) de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, acid etacrinic,

c) antialdosteronice: spironolactonă, amilorid, triamteren

Preparate diuretice combinate:

Triampur[®] (triamteren + hidroclorotiazidă),

Amiloretid[®] (amilorid + hidroclorotiazidă).

Preparate antihipertensive combinate:

Tricrezid K[®] (reserpină + d h dralazină + hidroclorotiazidă + clorură de potasiu);

Adelfan[®] (reserpină + dihidralazină),

Tenoric[®] (atenolol + oxodolină),

Adelfan ezidrex[®] (reserpină + dihidralazină + hidroclorotiazidă),

Normatens[®] (reserpină + ciopamid + dihidroergotoxină),

Neocristepin[®] (reserpină + clortalidon + dihidroergocristină),

Sinepres[®] (reserpină + d hidralazină + dihidroergotaxină),

Cozaar[®] (losartan + hidroclorotiazidă),

Colbeta[®] (atenolol + nifedepină) etc.

Antihipertensive nespecifice: tranchilizante, sedative, hipnotice în doze mici, spasmolitice (papaverină, drotaverină, vincapan etc.).

Antihipertensive inhibitoare ale funcției simpatice

Antihipertensivele inhibitoare ale funcției simpatice prin acțiune centrală

Antihipertensivele inhibitoare ale funcției simpatice prin acțiune centrală realizează efect antihipertensiv prin acțiune agonistă asupra receptorilor alfa, adrenergici presinaptici de la nivelul hipotalamusului, bulbului rahidian și nucleului tractului solitar inclusiv, centrul vasomotor și realizează efect inhibitor asupra eliberării presinaptice de adrenalină și noradrenalină. Ca urmare, se constată diminuarea hipersimpaticotoniei centrale și periferice, care se traduce prin scăderea rezistenței vasculare periferice, debitului cardiac și frecvenței cardiace, consecutiv constatându-se reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (Figura 14)

Clonidina este un preparat cu acțiune puternică și rapidă. Clonidina scade tensiunea arterială datorită micșorării volumului bătăi și minut-volumului produse de diminuarea frecvenței cardiace și dilatației vaselor capacitive, totodată, de scăderea rezistenței vasculare periferice.

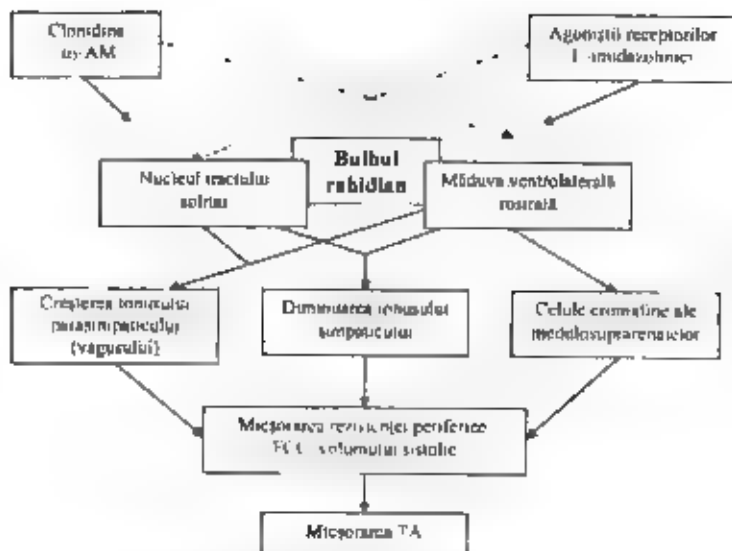


Fig. 14 Mecanismul de acțiune al antihipertensivelor cu acțiune centrală (V. Ghicavi și colab., 2010)

Clonidina se administrează în forme moderate și severe de hipertensiune, ora 0,15 – 0,30 mg de 2 ori/zi, obligatoriu în asociere cu un **diuretic** (pentru că determină retenție hidrosalină). Există, de asemenea, și discuri pentru administrare transcutanată, care eliberează lent **clonidină** timp de 7 zile.

În urgențe, se administrează clonidină injectabil i.v., în doză de 0,15-0,30 mg.

Efecte adverse: sedare, depresie, uscăciunea gurii, brad cardiac, constipație, mai rar hipotensiune ortostatică, uneori agitație, insomnie, tremor. La supramarca bruscă a tratamentului poate să apară criză hipertensivă, encefalopatie, tahicardie, aritmie, dureri abdominale (sindromul Rebound), situație în care se recomandă administrarea intravenoasă a unui **alfa blocant (fentolamină)**.

Metildopa - este convertită prin decarboxilare în **alfa metil noradrenalină**, care acționează ca un neurotransmițător fals la nivelul structurilor α_2 -adrenergice din SNC provocând scăderea tonusului simpatic central și periferic. Ca urmare, apare depleție de noradrenalină, dopamină și serotonină în terminațiile simpatice.

Efectul hipotensiv este legat, în primul rând, de vasodilatație și reducerea rezistenței vasculare, mai puțin - de diminuarea frecvenței cardiace, volumului bătăic, reîntoarcerii venoase. Dilată vasele renale, majorează circulația renală și diureza. Acțiunea periferică a metildopei este foarte importantă și constă în includerea mecanismelor de susținere a homeostaziei patologice, direcționate spre restabilirea tensiunii arteriale înalte obișnuite (retenția Na^+ și apei, sporirea producerii de renină etc.).

Se indică în forme moderate și severe de hipertensiune arterială esențială (în asociere cu un diuretic, deoarece determină retenție hidrosalină) și în hipertensiunea secundară de cauză renală, în asociere cu **furosemid** și **dihidralazină** (alte două **antihipertensive** care nu reduc semnificativ fluxul renal).

Dozele indicate sunt de 250 mg de 2 ori/zi, cu creștere progresivă la interval de 7 zile, până la 500-1000 mg de 2 ori/zi.

Efecte adverse: sedatie care se manifestă prin oboseală, neatenție, dereglări ale concentrării atenției, somnolență, modificări ale structurii somnului în folosul celui paradoxal. Deseori se observă xerostomie, înfundarea nasului, vertij cauzate de hipotensiune ortostatică, depresie, diaree.

Aceste reacții adverse se întâlnesc mai des la vârstnici.

Guanfacina este antihipertensiv care acționează prin inhibiție simpatică centrală, care se indică în formele moderate și severe de hipertensiune arterială esențială, în doză inițială de 1 mg zi, care cresc apoi în funcție de răspuns, până la 3 mg zi. Din același considerent, se asociază obligatoriu un diuretic. Diferă de clonidină prin durată mai lungă de acțiune.

Dintre **efectele adverse**, care mai des se înregistrează la debutul tratamentului, sunt reprezentate de uscăciunea gurii, somnolență, astenie, constipație, vertij, amețeli, parestezii, cefalee, hipotensiune ortostatică.

Guanabenz posedă același mecanism de acțiune ca și preparatele precedente. Se administrează oral, inițial 25 mg zi, în două prize, apoi doza va fi majorată progresiv după 8-10 zile, la 12,5 mg de 3 ori zi (doza maximă admisă este de 25 mg de 3 ori zi). Se asociază obligatoriu un diuretic.

Efectele adverse cele mai frecvente sunt uscăciunea gurii cu senzație de sete, somnolență, apatie, mai rar constipație, hipotensiune arterială, tulburări sexuale. La pacienții cu ateroscleroză și insuficiență circulatorie cerebrală, dozele inițiale trebuie reduse la jumătate, față de cele azuale.

Stimulatorii receptorilor imidazolinici. Agoniștii receptorilor imidazolinici, similar clonidinei, acționează la nivelul sistemului nervos central, însă stimulează nu alfa-, α -adrenoreceptorii, dar așa numiții „receptori imidazolinici” (I-receptori) specifici pentru ei. Acești receptori sunt localizați în partea ventrală a trunchiului cerebral și stimularea lor duce la scăderea tensiunii arteriale analogic clonidinei prin excitarea alfa₂-adrenoreceptorilor.

Maxomidina stimulatorul receptorilor imidazolinici, manifestă acțiune hipotensivă exprimată, fiind bine tolerată.

Se utilizează în toate formele de hipertensiune arterială, însă este mai eficientă în hipertensiunea arterială de gravitate ușoară și medie.

Efectele adverse: vertij, cefalee, xerostomie, edemul extremităților inferioare, somnolență moderată.

Neurosimpatolitice

Prin neurosimpatolitice se înțeleg substanțe ce diminuează activitatea sistemului nervos simpatic prin modificarea eliberării sau a recaptării neuromediatorilor.

După locul de acțiune predominantă, neurosimpatoliticele se clasifică astfel:

a) Neurosimpatolitice centrale – clonidina, alfa-metil DOPA;

b) Neurosimpatolitice periferice – reserpina, guanetidina.

Reserpina realizează efect antihipertensiv prin inhibarea recaptării catecolaminelor (dopamină, noradrenalină, adrenalină) în veziculele de depozit din terminații simpatice centrale și periferice. Ca urmare, scade tonusul simpatic, cu scăderea rezistenței vasculare periferice a debitului cardiac și tensiunii arteriale, prin acțiune centrală, **reserpina** provoacă sedare, depresie și tulburări extrapiramidale.

Reserpina este unul din cei 50 de alcaloizi care se conțin în rădăcina plantei *Rauwolfia*, care din antichitate se utilizează în medicina populară pentru tratamentul marilor cardiovasculare și psihice. Sub influența reserpinei fondul de catecolamine din granulele terminațiilor adrenergice se epuizează treptat, se micșorează cantitatea de mediator eliberată la venirea impulsurilor. Acțiunea similară se răspândește nu numai la terminațiile simplice periferice, dar și asupra celulelor cromafine ale medulei suprarenale și a fibrelor adrenergice în SNC.

Deopotrivă cu catecolaminele în SNC se epuizează și rezervele de serotonină. În urma acțiunii centrale a reserpinei scade reactivitatea centrului vasomotor, sistemului limbic, formațiunii reticulate a bulbului rahidian, care activează segmentele superioare ale SNC. Din cauza acestora se manifestă efectul psihosedativ pronunțat, care devine pedică în tratamentul bolii hipertensive în cazul necesității majorării dozelor. Pe de altă parte, acțiunea sedativă moderată, dimpotrivă este benefică deoarece diminuează reactivitatea centrului vasomotor la diverși factori psihogeni excitanți. Acțiunea hipotensivă a reserpinei evoluează peste 1-2 săptămâni de la începutul tratamentului, termen necesar pentru epuizarea suficientă a catecolaminelor prin utilizarea dozelor terapeutice ale preparatului. De menționat, că această acțiune este stabilă și se păstrează diminuându-se lent, pe parcursul a 3-4 săptămâni și mai mult după suspendarea preparatului. Fenomenul Rebound lipsește. În întregime, reserpina se poate referi la remedii hipotensive slabe și de regulă, ea este parte componentă a preparatelor combinate (Adefan[®], Irrezid[®] etc.). Avantajul preparatului este lipsa pericolului de colaps ortostatic, care în asociere cu efectul hipotensiv stabil îl face confortabil în tratamentul ambulator.

Reserpina intră în compunerile Raunatinei (Rauvazan[®]) preparat care conține suma alcaloizilor din *Rauwolfia*. Efectul hipotensiv al acestui preparat evoluează și mai lent, dar este însoțit de un număr mai mic de reacții adverse, care sunt proprii reserpinei.

Reserpina se indică în formele ușoare și în cele moderate de hipertensiune oral, 0,25-0,50 mg zi, în priză unică și în asociere cu un diuretic. Efectul este deplin după 1-2 săptămâni și se menține între una și 6 săptămâni după întrerupere.

În urgențe, reserpina se administrează intravenos, 2,5-5 mg, repetat după 4-6 ore.

Reacțiile adverse: sedare, depresie, tulburări extrapiramidale, gincivomatice, galactorice, pruriză, diaree, reactivarea eventualelor leziuni ulcerose, congestie nazală, retenție hidrosalină, creșterea tonusului bronhiilor, bradicardie cu blocuri de transmisie posibile.

Guanetidina acționează prin blocarea terminațiilor simplice periferice de la nivelul cordului și vaselor, deoarece stabilizează membrana, provocând bloc presinaptic (pătrunde în terminațiile simplice, folosind mecanismul de recaptare al catecolaminelor și se acumulează în acestea, blocând eliberarea neurotransmițătorului.)

Se indică în formele severe sau rezistente de hipertensiune, în asociere cu un diuretic, oral, în doză inițială de 10-20 mg zi, apoi se mărește doza zilnică cu 10 mg, la interval de o săptămână, până la normalizarea tensiunii, apoi se continuă cu doze de întreținere de 20-30 mg zi.

Pută provoca hipotensiune ortostatică, bradicardie, scăderea contractilității miocardice, agravarea cardiopatiei ischemice, edeme, bronhospasm, depresie, tremor.

Antihipertensive inhibitoare ale ganglionilor simpatici (ganglioplegice)

Antihipertensivele inhibitoare ale ganglionilor simpatici blochează competitiv receptorii nicotici ai ganglionilor vegetativi, determinând scăderea tonusului simpatic periferic, cu vasodilatație, scăderea rezistenței vasculare periferice, a debitului cardiac și tensiunii arteriale. Se utilizează numai în terapia urgențelor hipertensive și numai în administrare parenterală.

Ganglioplegicele paralizază neselectiv ganglionii vegetativi (simpatici și parasimpatici). Îndepărtarea controlului simpatic, vasomotor și cardioritmulator duce în final la scăderea marcată a tensiunii arteriale cu caracter orizontal, pronunțat. Paraliza brutală neselectivă și în general prelungită a ganglionilor vegetativi explică multitudinea reacțiilor adverse și limitează utilizarea clinică a acestor medicamente. În lecția antihipertensiv se datorează reducerea fluxului de impulsuri vasoconstrictoare cu dilatarea vaselor și micșorarea pre- și postsinaptic a rezistenței periferice volumului de sânge circulant, micșorarea volumului. Preparatele de scurtă durată (trimetazan, trepirin) se folosesc în hipertensiune durată, pușee hipertensive, eclampsie, nefropatia gravidelor, preparatele cu durată medie și lungă se utilizează în hipertensiune arterială (rar), pușee hipertensive, edem pulmonar cu hipertensiune în cursul mic eclampsie, ulcer gastroduodenal (rar), dereglări ale circulației periferice.

Etilmetilul de trimetazan realizează efect antihipertensiv puternic, prin acțiune ganglioplegică și vasodilatare în scăderea elană.

Se indică în intervenții neurochirurgicale (pentru realizarea hipotensiunii controlate), în tratamentul edemului pulmonar acut și în urgențele hipertensive (HTA cu anevrism de secant de aortă), în perfuzie i.v. cu doze între 0,3-6 mg/min. Este obligatorie supravegherea continuă a TA, ECG.

Antihipertensivele blocante ale receptorilor alfa-adrenergici (alfa-adrenoblocante)

Alfa-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptorii adrenergici de la nivel vascular, provocând vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare.

Acțiunea antihipertensivă a alfa-adrenoblocanților este îndreptată practic la diminuarea numai a unei componente a tensiunii arteriale - rezistenței vasculare. Progresul în acest domeniu al farmacoterapiei este legat de elaborarea preparatelor care selectiv blochează receptorii alfa-adrenergici postsinaptici.

Fentolamina este un alfa-adrenoblocant neselectiv care determină scăderea tensiunii arteriale prin efect vasodilatator cu scăderea rezistenței vasculare periferice. Pozează efect vasodilatator musculo-trop nepronunțat.

Se indică în criza hipertensivă din feocromocitom și în cea provocată de întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidina, în administrare i.v. (rar) ai 5-10 mg, apoi în perfuzie i.v. cu 0,1-0,2 mg/minut.

Prazosin blochează selectiv receptorii alfa-adrenergici situați postsinaptic de la nivelul musculaturii netede vasculare, cu scăderea rezistenței vasculare periferice. Nu prezintă nici un fel de acțiune asupra receptorilor presinaptici (alfa₁), care pot fi activați de noradrenalină, fapt ce duce la scăderea eliberării ulterioare de mediator și explică absența tahicardiei și a hipersecreției de renină (efecte de tip beta-adrenergic, care apar ca răspuns la scăderea tensiunii).

Eficacitatea alfa-adrenoliticeilor se apreciază destul de înalt în tratamentul bolii hipertensive, insuficienței cardiace congestive și hipertrofiei ventriculului stâng. Se presupune, că prazosina deopotrivă cu efectul adrenolitic, posedă acțiune miotropă directă moderată asupra musculaturii netede. Practic nu penetrează bariera hemato-encefalică și este lipsită de acțiunea centrală. Avantajul prazosinei este, de asemenea, influența pozitivă asupra metabolismului lipidic în tratamentul îndelungat: nivelul colesterolului, lipoproteinelor de densitate joasă și foarte joasă scade cu 10-20%, trigliceridelor – cu 15%.

Datorită capacității prazosinei de a reduce pre- și postsarcina, utilizarea ei este indicată bolnavilor cu insuficiență cardiacă, stază în vasele pulmonare, insuficiență renală. În ultimul caz este important că masa principală de preparat și metabolizii ei se elimină cu bila. Lipsa influenței esențiale asupra metabolismului glucidic permite utilizarea la pacienții cu diabet zaharat fără corectarea dozelor de insulină. Prazosina poate fi utilizată și în cazul hipertensiunii la gravide.

Se indică în hipertensiunea esențială și în cea secundară de cauză renală, în monoterapie la cei la care sunt contraindicate diureticele (diabet, gută) și beta-adrenoblocantele (astm, diabet, vasculopatii periferice).

Inițial, se administrează o doză de 0,5 mg, seara la culcare, după care pacientul rămâne în poziție de clinostatism (apare hipotensiune ortostatică severă), apoi se continuă cu 0,5 mg de 2 ori/zi și se majorează doza pentru o priză cu 0,5 mg la intervale de 3-7 zile, până se normalizează valorile tensionale (uzual, se utilizează doze de 3-20 mg/zi, fracționat în 2 prize).

Dintre reacțiile adverse, cel mai frecvent se înregistrează „efectul de prima doză”, datorat hipotensiunii ortostatice și tradus prin amețeli, palpitații, stare de leșin, mai rar, sincopă, răcori, pot să apară cefalee, somnolență, greață, vomă, depresie, prurit, infundarea nasului, xerostomie, somnolență, poliartrită.

Alte indicații ale alfa-adrenoblocanților adrenergici selective sunt obstrucția urinară prin hipertrofie de prostată (unde se utilizează doxazosina, în doză de 1-16 mg zi, oral), afecțiunile vasculopastice și insuficiență cardiacă congestivă, în asocieră cu substanțe inotrop pozitive și diuretice.

Alii reprezentanți ai grupului diferă în temel prin farmacocinetică.

Antihipertensive blocante ale receptorilor beta-adrenergici (beta-adrenoblocante)

Beta-adrenoblocantele blochează selectiv sau neselectiv receptori beta-adrenergici, determinând scăderea contractilității și frecvenței cardiace (și, ca urmare, a debitului cardiac), scăderea tonusului simpatic periferic (prin blocarea unor structuri beta-adrenergice centrale), scăderea secreției de renină (prin blocarea receptorilor beta-juxtaglomerulari) și inhibarea eliberării de catecolamine din terminațiile simpatică (prin blocarea receptorilor beta₁-presinaptici, în cazul beta-adrenoblocanților neselctivi) (fig. 15).

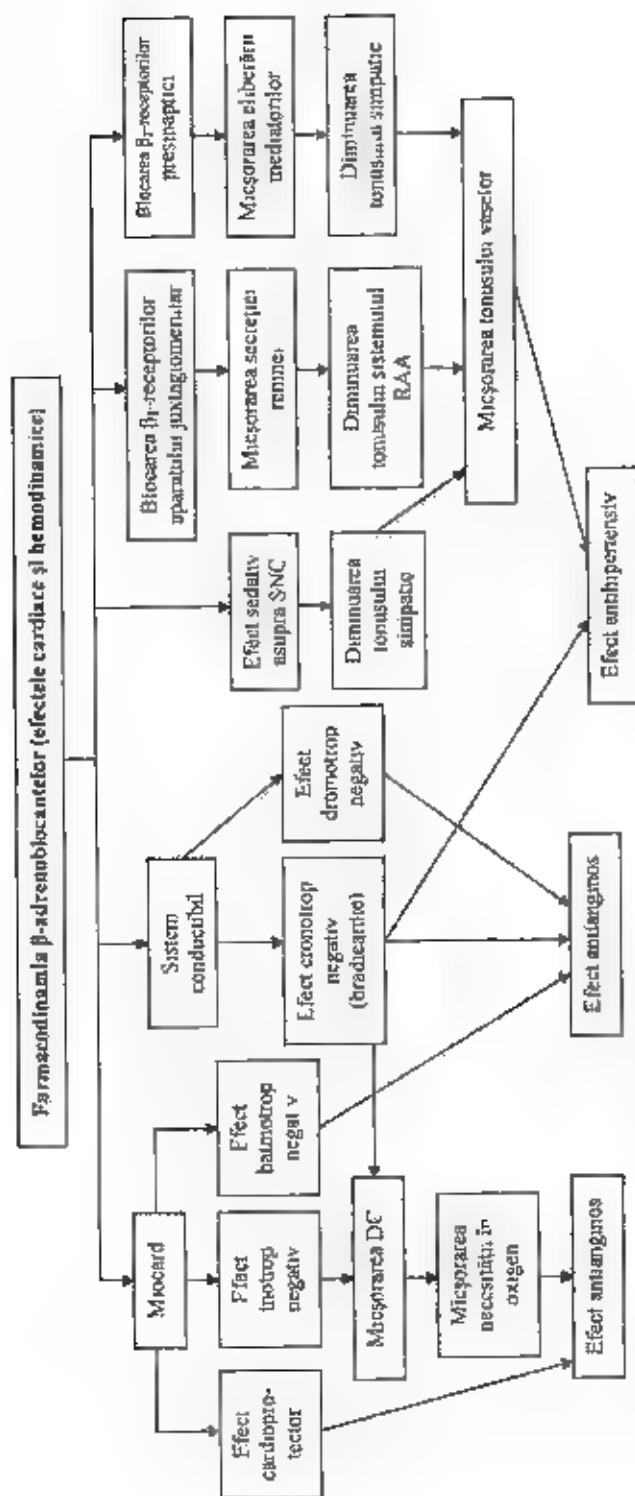


Fig. 15 Beta-adrenoblocanțele cu antihipertensive
(D. A. Harchenici, 2010)

Indicațiile beta-adrenoblocanților:

- HTA stadiul I și HTA la tineri, ca monoterapie și în asociere cu alte categorii de antihipertensive, în celelalte forme de hipertensiune;
 - Puseul hipertensiv din feocromocitom, în asociere cu fentolamina,
- Reducerea hipertensiunii portale din ciroza hepatică, pentru a reduce frecvența și gravitatea sângerărilor din varicele esofagiene;
 - Glaucom (determină reducerea presiunii intraoculare);
- Angina cronică stabilă și infarctul miocardic acut fără instabilitate hemodinamică (pentru efectul antianginos);
- Tahiaritmii supraventriculare (pentru efectul antiaritmie);
- Cardiomiopatia hipertrofică

Reacții adverse comune ale beta-blocanților scăderea frecvenței sinusale, încetinirea conducerii atrioventriculare, deprimarea contractilității miocardice, spasme vasculare periferice, bronhospasm, control dificil al glicemiei la diabetici prin scăderea toleranței la glucoză și amplificarea acțiunii medicației hipoglicemizante, creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor și scăderea fracțiunii HDL, grupa reacțiilor adverse legate de acțiunea centrală a preparatelor, care penetrează bariera hematoencefalică (propranolol, pindolol, metoprolol, betaxolol etc. - solubile în lipide): dereglări de somn, vise anxioase, somnolență, oboseală, depresie, cefalee, rar halucinații, la pacienți cu patologie digestivă: tulburări dispeptice, rar-hipoglicemie. La suspendarea bruscă a preparatului - fenomenul rebound (evoluția crizei hipertensive, acceselor de angor pectoral la pacienți cu cardiopatie ischemică, acceselor de tahiaritmie).

Beta-adrenoblocanțele sunt **contraindicate** în bradicardie sinusală, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă pronunțată, astm, diabet zaharat, obezitate, vasculopatii periferice.

Reprezentanți:

Propranolol - este un beta-adrenoblocant neselectiv cu proprietăți antiaritmice, se administrează oral, inițial 80 mg/zi și se mărește progresiv până la 120-240 mg/zi, fracționat în 3 prize.

Oxprenolol - beta-adrenoblocant neselectiv cu acțiune benefică și în afecțiunile spastice vasculare, se administrează pe cale orală, 80 mg/zi, fracționat în două prize.

Pindolol este un beta-adrenoblocant neselectiv, care se administrează oral, 5 mg de 3 ori/zi

Metoprolol - beta -adrenoblocant cardioselectiv, are avantajul că nu provoacă spasme bronșice și vasculare periferice (nu blochează receptorii beta₂). Ca antihipertensiv, se administrează oral, în doză de 50-200 mg de 2 ori/zi

Atenolol - beta -adrenoblocant cardioselectiv, care se administrează oral, în doză de 50-200 mg/zi

Labetalol - are acțiune beta-blocantă și alfa-blocantă și se administrează în doză de 200 mg de 2 ori/zi.

Esmolol este un beta₁ adrenoblocant cardioselectiv cu durată scurtă de acțiune (10-20 de minute).

Se indică în hipertensiunea arterială asociată cu anevrism de aortă și în tahiaritmii supraventriculare, în perfuzie i.v. inițial 250-500 mcg/kg corp/minut timp de un minut, apoi 50-100 mcg/kg corp/minut, alte 4 minute, apoi se repetă secvența.

VASODILATATOARELE

Vasodilatatoarele directe (musculotropice)

Vasodilatatoarele musculotropice realizează vasodilatație arterioară și venulară, cu scăderea rezistenței vasculare periferice și a întoarcerii venoase, ca urmare a stimulării guanilatociclazei cu creșterea GMP în musculatura netedă vasculară.

Hidralazina este un vasodilatator direct arterioar indicat în formele moderate și severe de hipertensiune arterială, asociată obligatoriu cu un diuretic (provocă retenție hidrosalină) și cu un beta-adrenoblocant (produce tahicardie reflexă la scăderea tensională).

Se administrează oral, inițial 10 mg de 2 ori zi și se mărește progresiv doza până la maxim 100 mg de 2 ori/zi.

Reacțiile adverse: cefalee migrenoasă, amețeli, tahicardie, aritmii, crize anginoase, congestie nazală, edeme, sindrom lupoid.

Activatoarele canalelor de potasiu (minoxidil, diazoxid) manifestă acțiune directă asupra musculaturii vasculare netede. Ele deschid canalele membranare de potasiu, contribuie la ieșirea ionilor de potasiu din celulă cu hiperpolarizarea ulterioară a membranei și dificultatea activării canalelor de calciu. Scade brusc sensibilitatea musculară netedă la influențele vasoconstrictoare a catecolaminelor, angiotensinei II și altor substanțe vasopresivare, acțiunea cărora este mediată prin ioni de calciu. Preparatele din această grupă dilată numai arteriile și acțiunea lor hipotensivă se lămurște prin reducerea rezistenței vasculare periferice. La utilizarea activatoarelor canalelor de potasiu are loc amplificarea reflexorie a influențelor simpatice asupra inimii, crește frecvența contracțiilor cardiace, volumul sistolic, minut-volumul. Reflexiv se activează sistemul renină-angiotensină-aldosteronă, ce duce la retenția de sodiu și apă în organism și majorarea volumului de sânge circulant. Cu toate că aceste preparate posedă influență neidentică asupra hemodinamiei, ele și-au găsit utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Minoxidilul este unul din cele mai puternice vasodilatatoare arteriole, rezervat pentru tratamentul bolnavilor cu forme mai grave de gradul III și mai înalte ale hipertensiunii arteriale, rezistente la hipotensivele obișnuite și combinațiile lor.

Minoxidilul produce diminuarea semnificativă a rezistenței periferice și tensiunii arteriale, acționând practic numai asupra arterelor cu reducerea post sarcinii. Incluziunea mecanismelor reflexorii compensatorii care atenuează efectul hipotensiv al minoxidilului, demonstrează necesitatea administrării lui în componența preparatelor combinate care reduc reacțiile simpatice (beta-adrenoblocante, preparate cu acțiune centrală) și cu diuretice.

Se administrează oral, inițial 5 mg zi și doza se mărește progresiv până la 40 mg zi. Sub formă de soluție 2%, este utilizat în alopecie.

Reacții adverse: poate provoca tahicardie, aritmii, edeme, cefalee, erupții cutanate, greață. O reacție adversă caracteristică pentru minoxidil este hipertricizia,

care se observă la circa 80% de bolnavi, apare peste 3-9 săptămâni de la începutul tratamentului, mai des se întâlnește la femei și copii, mai ales, pe față și mâini.

Diazoxid are acțiune vasodilatatoare arterioară puternică și venoasă modestă.

Se indică în urgențele hipertensive (HTA malignă, encefalopatie hipertensivă, HTA asociată cu insuficiență cardiacă), sub formă de perfuzie i.v. de scurtă durată (1-3 mg/kg corp) la care se asociază **furosemidul** (pentru combaterea retenției hidro-saline).

Reacții adverse: cefalee, greață, vomă, hipotensiune, dureri anginoase, tahicardie, edeme, hiperglicemie, hiperuricemie.

Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator mixt, arteriolelor și venelor, care se indică în urgențele hipertensive (HTA asociată cu insuficiență cardiacă sau cu infarct miocardic, cu encefalopatie hipertensivă, anevrism disecant de aortă) în puseele hipertensive din feocromocitom, eclampsie.

Se administrează în perfuzie i.v. în doză de 50-400 mcg/minut.

Reacții adverse: hipotensiune severă, greață, vomă, cefalee, tahicardie palpitantă, methemoglobinemie, fenomene de hipotirozism, tulburări psihotice.

Blocanțele canalelor de calciu

Blocanțele canalelor de calciu realizează efect antihipertensiv prin vasodilatație (cu scăderea rezistenței vasculare periferice) și/sau prin deprimarea contractilității (cu scăderea debitului cardiac).

Această grupă mare și destul de variată de preparate o unește mecanismul de acțiune: capacitatea de a bloca canalele potențial dependente de calciu în membranele diferitelor celule (în femei, în musculatura netedă vasculară și cardiacă etc), funcția cărora se activează cu ajutorul factorilor nervoși și umorali. Acțiunea BCC este indiferentă față de factorul excitant și este îndreptată spre mecanismul universal de transmitere a excitației de la membrana depolarizată la sistemele intracelulare care formează răspunsul funcțional specific.

Între canalele potențial dependente de calciu se evidențiază trei subtipuri: L, T și N. Blocanțele canalelor de calciu influențează asupra canalelor „lente” ale subtipului L, totodată preparatele din fiecare subgrupă chimică interacționează numai cu un sector anumit al canalului. Se evidențiază receptori care sunt sensibile la dihidropiridine, fenilalkilamine și dibenzotiazepine. Administrarea blocanțelor canalelor potențial dependente de calciu este însoțită de scăderea considerabilă a concentrației de calciu citoplasmatic cu relaxarea ulterioară a musculaturii netede arteriale. Astfel de acțiune puțin se răspândește asupra majorității venelor, de aceea nu se observă o venodilatație considerabilă. Spre deosebire de musculatura netedă vasculară, depolarizarea membranară a musculaturii netede atriale și ventriculare este legată în măsură egală de influxul ionilor de sodiu prin canalele sodice „rapide” și ionilor de calciu prin canalele „lente” de calciu de tipul L. Însă în nodurile sinatrial și atrioventricular depolarizarea depinde de viteza curentului ionilor de calciu prin canalele „lente”.

Elaborarea și analiza farmacologică a mecanismului de acțiune al diferitelor BCC au devenit deosebit de intensive în ultimul deceniu și această grupă s-a lărgit semnificativ. Se fac tentative reușite de obținere a BCC cu acțiune prioritară asupra vaselor coronariene, cerebrale și periferice. Circa 20 de preparate din această gru-

pă cu particularitățile lor farmacodinamice se utilizează în tratamentul cardiopatiei ischemice, dereglărilor de ritm cardiac, circulației cerebrale. Valorile incontestabile ale BCC în tratamentul hipertensiunii arteriale sunt:

- a) eficacitatea la bolnavii cu nivelul inferior de renină în sânge;
- b) absența influenței negative asupra metabolismului glucidic, lipidic ce permite administrarea lor bolnavilor cu hiperlipidemie și diabet;
- c) absența influenței negative asupra bronhiilor și acțiune spasmolitică asupra vaselor extremităților – dereglările circulației periferice și maladiile bronhoobstructive nu sunt contraindicații ale tratamentului cu BCC. Se indică la pacienții cu hipertensiune arterială și alte boli asociate (astm, diabet, vasculopatii periferice), la care sunt contraindicate *beta-blocanțele* sau *diureticele*;
- d) absența influenței negative asupra toleranței fizice;
- e) capacitatea de a spori eliminarea apei și sodiului din organism (sau de a nu produce retenția lor).

Actualmente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează BCC din diferitele clase chimice, reprezentanți tipici ai cărora sunt: *verapamilul* (derivat al fenilalchilaminei), *nifedipina* (derivat al dihidropiridinei) și *diltiazemul* (derivat al dibenzotiazepinei). Având un mecanism comun specific de acțiune, ele se deosebesc unul de altul prin unele proprietăți farmacologice. În special, *verapamilul* și (mai puțin) *diltiazemul* acționează pronunțat asupra contractilității și conductibilității în miocard. Astfel de proprietăți nu sunt caracteristice pentru derivații dihidropiridinei, începând cu *nifedipina* și continuând cu un număr mare de preparate: nicardipina, nitrendipina etc. Ultimele, comparativ cu predecesorul lor *nifedipina*, posedă o selectivitate mai mare asupra vaselor și proprietăți or farmacologice mai bune (tab. 47).

Tabelul 47

Caracterizarea comparativă a blocanților canalelor de calciu

Preparatul	$T_{1/2}$, ore	Tipul de activitate			Influența asupra funcției miocardului		
		anti-hipertensivă	anti-anginosă	anti-aritmică	contractilitatea	conductibilitatea A-V	automatismul NS (FCC)
Nifedipina	4	+++	+++	±	↓	0↓	↑
Nicardipina	2-4	+++	+++	-	0	0	↑
Nitrendipina	5-12	+++	++	-	0	0	↑
Diltiazemul	3-4	++	+++	++	↓	↓	↓
Verapamilul	6	++	+++	+++	↓↓	↓↓	↓↓

Notă: cu numărul de 1-3 este indicat gradul de activitate; 1 – absența efectului; numărul (0) și direcția (↑) – sporirea sau diminuarea funcțiilor respective ale inimii.

Nifedipina — realizează efect antihipertensiv prin acțiune calciu-blocantă predominant vasculară.

Se indică în hipertensiunea esențială, oral 10 mg de 3-4 ori/zi, asociat cu un diuretic, preferându-se preparatele retard. În urgențele hipertensive se administrează sublingual, un comprimat de 10 mg.

Ca reacții adverse, determină cefalee, tulburări vasomotorii, edeme, tahicardie, constipație.

Amlodipina are acțiune calciu-blocantă predominant vasculară, fiind indicată în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă congestivă.

Se administrează oral 2,5-5 mg/zi, priză unică.

Lacidipina se indică în tratamentul HTA, singură sau în asociere cu alte antihipertensive (*beta-blocante, diuretice sau inhibitori ai enzimei de conversie*).

Se administrează oral, în doză de 2 mg, dimineața.

În general, *lacidipina* este bine tolerată, cel mai frecvent apar cefalee, bufcuri, edeme, amețeli și palpitații. Rar pot să apară astenie, erupții cutanate, tulburări digestive, hipertrofie gingivală, poliurie, agravarea anginei pectorale stabile (la debutul tratamentului).

Felodipina — are acțiune calciu-blocantă predominant vasculară, fiind indicată în tratamentul de fond al HTA, oral, 2,5-5 mg/zi.

Nicardipina — are acțiune calciu-blocantă predominant vasculară și se indică în HTA și insuficiența cardiacă congestivă, oral, 30-60 mg/zi, în priză unică.

Verapamilul realizează efect antihipertensiv predominant prin scăderea debitului cardiac. Posedă și efecte antianginoase și antiaritmice.

Pentru realizarea efectului antihipertensiv, se administrează oral în doză de 80-160 mg de 3 ori/zi.

Poate să provoace bradicardie, încetinirea conducerii atrioventriculare, scăderea contractilității miocardice, cefalee, constipație.

Diltiazemul are acțiune calciu-blocantă atât la nivel vascular (mai slabă ca nifedipina), cât și miocardic (mai slabă decât verapamilul).

Se administrează oral, în doză de 120-240 mg/zi, fracționat în 2-3 prize.

Antihipertensivele care acționează prin inhibarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Antihipertensivele care inhibă activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt substanțe care împiedică formarea angiotensinei II sau blochează acțiunea acesteia (fig. 16).

În procesul de sinteză al angiotensinei II se pornește de la angiotensinogen (o alfa, globulină plasmatică), ce este transformată, sub acțiunea reninei, în angiotensină I. Aceasta este convertită în angiotensină II sub acțiunea enzimei de conversie. Ulterior, angiotensina II este convertită în angiotensină III și apoi în fracțiuni peptidice inactive, sub acțiunea unei aminopeptidaze.

Ca urmare a acțiunii acestei categorii de antihipertensive, este inhibată transformarea angiotensinei I, puțin activă, în angiotensină II (care posedă efect vasoconstrictor puternic, determină creșterea contractilității miocardice, determină creșterea

concentrației plasmatice de aldosteron). Blocarea producerii de angiotensină II determină consecutiv vasodilatație cu scăderea tensiunii arteriale, creșterea concentrației plasmatice a angiotensinei I și scăderea concentrației de angiotensină II și aldosteron, creșterea eliminării urinare de sodiu și apă, cu scăderea natriemiei și a volumului plasmatic (datorită scăderii aldosteronului), creșterea debitului sanguin renal și acțiune vasodilatatoare asupra arteriolei aferente (acțiune nefroprotectoare).

Antiangiotensinele se indică în:

- forme ușoare și medii de hipertensiune arterială, ca monoterapie sau asociate cu un diuretic tiazidic sau diuretic de ansă;
- forme severe de hipertensiune, în asociere cu un calciu-blocant și un diuretic;
- în hipertensiunea arterială asociată cu insuficiență cardiacă congestivă (unde determină reducerea hipertrofiei ventriculare)

Efectele adverse apar mai rar ca la celelalte clase de antihipertensive: hipotensiune, hipovolemie, hiperpotasemie, tuse nocturnă, erupții cutanate, edem angioneurotic uneori, foarte grav și rezistent la tratament, creșterea valorilor ureei și creatininei sanguine la renali cronici, neutropenie toxică, agranulocitoză.

Reprezentanți:

Captopril se administrează oral, 25 mg de 2-3 ori/zi,

Enalapril – oral, 10 mg de 1-2 ori/zi,

Lisinopril se administrează oral, 10-20 mg/zi în priză unică,

Perindopril se administrează oral, 4 mg/zi, în priză unică,

Quinapril – se administrează oral, 4-12 mg/zi, în priză unică,

Trandolapril se administrează oral, 0,5-2 mg/zi, în priză unică

O categorie aparte o reprezintă *antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II*, primul (și cel mai utilizat) fiind *losartanul*. Concomitent, au mai fost sintetizați o serie de compuși înrudiți cum ar fi *irbesartanul*, *candesartanul*, *telmisartanul*, *eprosartanul*, *zolasartanul*, *valsartanul* etc.

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II pot fi împărțiți în mai multe categorii în funcție de caracteristicile mecanismului de acțiune: blocanți cu înaltă selectivitate ai receptorilor AT_1 , antagoniști selectivi ai receptorilor AT_2 , și antagoniști ambelor tipuri de receptori ai angiotensinei II. Dintre aceștia, importanță clinică au *antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II* care blochează selectiv receptorii AT_1 ,

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II previn sau îndepărtează vasoconstricția periferică, previn răspunsul vascular consecutiv stimulării simpatice periferice, blochează intervenția sistemului nervos central în generarea HFA (în principal, eliberarea de vasopresină și creșterea tonusului simpatic), reduc secreția de aldosteron și blochează efectele angiotensinei II la nivel renal. Ca urmare, este redusă tensiunea arterială de cauză idiopatică și renovasculară.

Principala indicație o reprezintă hipertensiunea arterială, asociată sau nu cu disfuncție ventriculară stângă și afectare progresivă renală.

Efectele adverse sunt asemănătoare cu cele ale *captoprilului* și substanțelor înrudite (hipotensiune arterială, hiperpotasemie, tulburări gastrointestinale, cefalee,

amețeli etc.), cu excepția că nu provoacă tuse nocturnă și edem angioneurotic. Pe de altă parte în cazul *losartanului* se constată scăderea concentrației sanguine a acidului uric (prin efect uricazuric).

Losartan - se administrează oral, în doză de 50 mg/z, pr. ză unică sau 25 mg de două ori/z, în ultima variantă de administrare constatându-se o scădere mai moderată a tensiunii arteriale.

Valsartan - doza uzuală în hipertensiunea arterială este de 80 mg/z, în priză unică, care poate fi majorată până la 320 mg/z.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă se preferă administrarea dozei zilnice în două prize.

Diuretice

Diureticele determină scăderea tensiunii arteriale prin reducerea volumului plasmatic și a nivelului de sodiu din musculatura netedă vasculară (fig. 17).

Se indică în monoterapie în stadiul I de hipertensiune și în asociere cu alte *antihipertensive* în celelalte stadii.

În hipertensiunea arterială, cele mai folosite diuretice sunt:

hidroclorotiazida administrată oral, în doză de 25 mg/z, zilnic sau schematic 3/7 (3 zile pe săptămână);

furosemidul se utilizează în urgențele hipertensive, i.v., în doză de 20-80 mg.

Indapamida se utilizează pe cale orală, 2,5 mg/z, dimineața.

Hidroclorotiazida (Dichlotiazidă) se folosește atât în monoterapia bolii hipertensive, insuficienței circulatorii, cât și în tratamentul combinat. Preparatul este absorbit rapid, efectul diuretic se dezvoltă peste 1-2 ore și durează 10-12 ore.

Efecte adverse: hipokaliemie, hipomagnezie mie, hiponatriemie, hiperuricemie, hipercolesterolemie, disfuncții ginecologice, slăbiciune, inducerea acceselor de gură.

La administrarea intravenoasă a *furosemidului (Lazix®)* efectul diuretic apare peste câteva minute, după administrarea orală în decursul primei ore și durează timp de 3-4 ore. Preparatul este efectiv în diverse forme de hipertensiune, inclusiv în formele ei grave, în care alte preparate diuretice sunt inefficiente. De regulă, *furosemidul* este eficient pentru abolirea crizelor hipertensive, în hipertensiunea asociată cu insuficiență renală și în cazurile în care apare tendința la retenție hidrosalină.

Efecte adverse: cefalee, amețeli, greață, anorexie, hiperglicemie, glucozurie, uricazurie, hipoacuzie. În tratamentul îndelungat sau cu doze mari: hipokaliemie, hiponatriemie, hipocloremie, alcaloză, hipovolemie, hipotensiune arterială, amețeli, uscăciunea gurii, sete, aritmii, slăbiciune musculară, convulsii.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale în deosebi, în formele ei inițiale, cauzate de influența factorilor psihogeni, un rol de frunte posedă preparatele sedative (hipnotice în doze mici, sedative, tranchilizante, neuroleptice).

În scopul reducerii efectelor adverse ale preparatelor antihipertensive în prac-

tica medicală se utilizează vast asocierile lor. Cele mai reușite și utilizate sunt combinațiile diureticelor cu β -adrenoblocantele, α_1 -adrenoblocantele și, de asemenea, utilizarea concomitentă a β -adrenoblocantelor cu blocanții ionilor de calciu din Țrul derivaților dihidropiridinici sau inhibitorilor enzimei de conversie cu antagoniștii calciului.

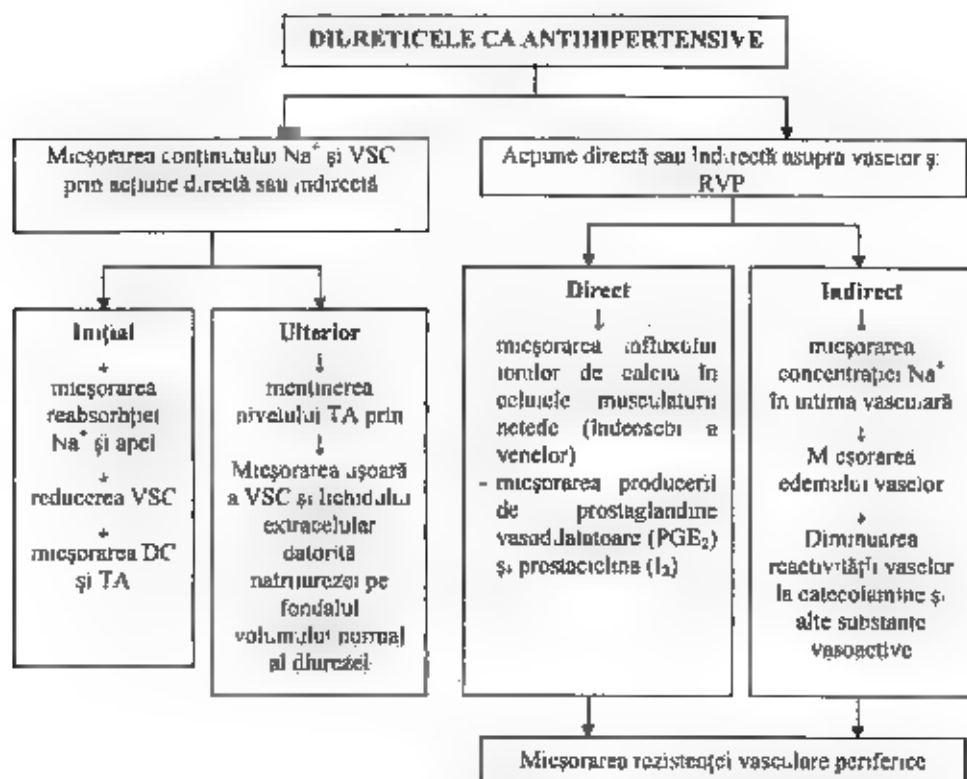


Fig. 17. Diureticele ca antihipertensive

Există preparate antihipertensive cu asocierea fixată a substanțelor medicamentoase cu mecanism de acțiune divers. Astfel de preparate sunt: Capozidul[®], care combină captoprilul (IEC) și hidroclorotiazidă (diuretic); Viscaldixul[®], care include în compoziția sa pindololul (β -adrenoblocant) și clopamidă (diuretic) și altele.

În cadrul utilizării asociate a preparatelor antihipertensive cu mecanism de acțiune neunivoc se constată intensificarea efectului hipotensiv, și de asemenea, diminuarea riscului evoluării efectului indesezirabil, datorită utilizării dozelor mai mici a unor preparate sau ca rezultat al prevenirii efectelor adverse a unui preparat de către altul (inhibitorii enzimei de conversie previn hipokaliemia indusă de diuretice).

Preparatele antihipertensive

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Modul de administrare
1	Clonidină Clonidinum	Comprimate, câte 0,00075 și 0,0015 g Fiole, soluție 0,01%, câte 1 ml	Câte 1 comprimat, 2-4 ori/zi. Subcutan (intramuscular), 0,5-1,5 ml. Intravenos, 0,5-1,5 ml (lent) cu 10-20 ml soluție izotonică de NaCl până la 3-4 ori pe zi (numai în condiții de staționare).
	Catapresan TTS	Tub-instilator, soluție de 0,125%, 0,25% și 0,5%, câte 1,5 ml Sistem terapeutic transdermal cu conținut de clonidină câte 0,0025, 0,005 și 0,0075 g.	Câte 1 picătură în sacul conjunctival de 2-4 ori pe zi. Se fixează pe porțiunea pieții fără păr (umăr, torace) pe 1 săptămână.
2	Reserpina Reserpinum	Comprimate, câte 0,0001 și 0,0025 g. Fiole, soluție 0,25%, câte 1 ml.	Câte 1 comprimat, 2-4 ori pe zi (după mese) Intramuscular (intravenos lent), 1 ml.
3	Metildopa Methyldopum	Comprimate, câte 0,25 și 0,5 g	Câte 1 comprimat, 2-3 ori pe zi.
4	Moxonidină Moxonidinum	Comprimate, câte 0,0002, 0,0003 și 0,0004 g	Câte 1 comprimat 2-3 ori pe zi (nu mai mult de 0,0006 pe zi)
5	Prazosin Prazosinum	Comprimate, câte 0,001, 0,002 și 0,005 g.	Câte 1/2-1 comprimat de 2-3 ori pe zi.
6	Propranolol Propranololum	Comprimate, câte 0,01, 0,025, 0,04, 0,08 și 0,12 g. Capsule-retard, câte 0,08 și 0,16 g Fiole, soluție 0,1%, câte 1 ml și 5 ml	Câte 1-4 comprimate de 3-4 ori pe zi (cu 15-30 min înainte de mese). Câte 1 capsulă o dată în zi. Intravenos, câte 1-10 ml
7	Metoprolol Metoprololum	Comprimate (drajee), câte 0,025, 0,05 și 0,1 g. Comprimate-retard (drajee), câte 0,2 g. Fiole, soluție 0,1%, câte 1 ml și 5 ml	Câte 1-2 comprimate (drajee), de 1-2 ori pe zi Câte 1 comprimat, o dată pe zi dimineața. Intravenos, câte 2-5 ml (1 ml/min)
8	Atenolol Atenololum	Comprimate, câte 0,025, 0,05 și 0,1 g.	Câte 1/2-1 comprimat, de 1-2 ori pe zi
9	Hidralazina Hydralasinum	Comprimate, câte 0,01 și 0,025 g	Câte 1 comprimat, 2-4 ori pe zi (după mese).
10	Captopril Captoprilum	Comprimate, câte 0,0125, 0,025, 0,05 și 0,1 g.	Câte 1/4-1 comprimat, de 2-3-4 ori pe zi (până a mese). În pușee hipertensive - 1 comprimat (0,025 g) sublingual

1	Enalapril Enalaprilum	Comprimat, câte 0,0025, 0,005, 0,01, 0,015 și 0,02 g Fiole, soluție 0,125%, câte 1 ml	Câte 1 comprimat, de 1-2 ori pe zi Intravenos (în condiții speciale), câte 1 ml (lent) fiecare 6 ore
12	Lisinopril Lisinoprilum	Comprimat, câte 0,0025, 0,005, 0,01 și 0,02 g	Câte 1 comprimat o dată pe zi
13	Losartan Losartanum	Comprimat, câte 0,05 g	Câte 1 comprimat o dată pe zi
14	Verapamil Verapamilum	Comprimat (drajee, capsule), câte 0,04, 0,08 și 0,12 g Comprimat-retard (capsule-depo), câte 0,12, 0,18, 0,2 și 0,24 g Fiole, soluție 0,25%, câte 2 ml	Câte 1-2 comprimate (drajee, capsule) de 3-4 ori pe zi (cu 30 min înainte de mese) Câte 1 comprimat (capsulă) de 1-2 ori pe zi Intravenos, 2-4 ml (lent) Intravenos, 2 ml (cu 100-150 ml soluție izotonică de NaCl sau glucoză)
15	Nifedipina Nifedipinum	Comprimat (drajee), câte 0,005, 0,01 și 0,02 g Comprimat (capsule) - retard, câte 0,02, 0,03, 0,04 și 0,06 g Flacoane, soluție 1% și 2%, câte 30 ml și 100 ml Flacoane, soluție 0,01%, câte 50 ml	Câte 1-2 comprimate (drajee), capsule de 2-4 ori pe zi. Sublingual (de masticație) 2 comprimate de 2-3 ori pe zi Câte 1-2 comprimate (capsule), de 1-2 ori pe zi (după mese nemasticate) Câte 10-20 picături de 2-4 ori pe zi Intravenos (pentru abolirea puseului hipertensiv), prin perfuzie lent până la 50 ml (pe parcursul a 4-8 ore)
6	Sulfat de magneziu Magnesii sulfas	Fiole, sol. 10% și 20%, câte 10 ml Fiole, sol. 25%, câte 5 ml și 10 ml	Intramuscular intravenos (lent!), câte 5-10 ml
17	Benzazol Benzazolum	Comprimat, câte 0,002, 0,003, 0,004 și 0,02 g Fiole, soluție 0,5% și 1%, câte 1 ml, 2 ml și 5 ml	Câte 1-3 comprimate de 2-3 ori pe zi Intravenos (intramuscular), câte 2-4 ml
18	Iodură de trepin Treprium iodidum	Fiole (flacoane), câte 0,1 g substanță uscată	Conținutul fiole (flaconului) înainte de utilizare se dizolvă în 100 ml soluție de 0,9% de NaCl. Intravenos, perfuzie (30-40 picături/minut)
19	Hexametonul Hexamethonium	Comprimat, câte 0,1 și 0,25 g Fiole, soluție 2,5%, câte 1 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-6 ori pe zi Subcutan (intramuscular), câte 0,5-1 ml de 1-2 ori pe zi

2.3. Medicamentele utilizate în tratamentul puseelor hipertensive

Cea mai frecventă cauză, însă nu unica a puseelor hipertensive este hipertensiunea arterială, mai ales, progresivă malignă. Căuzele pot fi de asemenea, maladiile SNC (encefalopatia hipertensivă, ictusul hemoragic și ischemic, hemoragia subarahnoidiană), bolile cardiovasculare (disecția de aortă, insuficiența ventriculului stâng, infarctul miocardic acut, angina pectorală instabilă), afecțiunile renale (glomerulonefrita acută, crize renale în colagenoză), hipercatecolaminemie (feocromocitom, sindromul Rebound după clonidină, beta-adrenoblocante, utilizarea simpatomimetice), eclampsia, pre-eclampsia, după intervenții chirurgicale (hipertensiunea arterială la bolnavii cu urgențe, hipertensiunea arterială postoperatorie, combinate grave, by-pass coronarian), în unele intoxicații industriale (cu plumb, taliiu etc.), în tumoare renin-productoare.

Când legii evidențiază două tipuri de pusee hipertensive. Puseele de primul tip sunt provocate mai frecvent de factorul psihemoțional și pot apărea fără premise organice vizibile în stadiile I-II ale bolii hipertensive, inclusiv la bolnavii de vârstă tânără și medie. Ele se prelungesc de la 10 min până la 2-3 ore. Debutul este brusc pe fundatul de stare subiectivă bună, apare cefaloe brutală, deosebi pulsatilă, rețea și senzație de musculițe zburătoare, ceață înaintea ochilor instabilă, senzație de frică, palpitații, dureri în regiunea inimii, senzația lipsei de oxigen etc. Tensiunea sistolică crește până la 160-200 mm Hg și mai mult.

Deoarece factorul psihemoțional joacă rolul principal în geneza puseului, tratamentul de bază urmărește scopul nădăruirii lui. Deosebit de util este anxioliticul diazepam. Se administrează intravenos lent sau intramuscular (efectul se instalează peste 10-60 min), ulterior se prelungesc cu administrarea perorală pe parcursul a 5-7 zile. Dacă tensiunea arterială nu scade, se recurge la utilizarea intravenoasă, intramusculară sau sublinguală a unui vasodilatator.

Cel mai mare pericol reprezintă puseele de tipul doi, care apar pe fundatul „hipertensiunii arteriale înfloritoare” (stadiu II-III). Evolucaza relativ lent, decurg grav și se prelungesc de la câteva ore până la 4-5 zile, tensiunea arterială sistolică ajungând până la cifre foarte înalte (250-280 mm Hg). Aceste pusee sunt însoțite de tulburări cerebrale pronunțate, cefaloe puternică, vertij, stare de obnubilare, greață, vomă etc. Puseul poate duce apoi la ictus, insuficiență cardiacă stângă cu edem pulmonar perih, infarct miocardic, progresare rapidă a insuficienței renale. De aceea, tratamentul puseului se consideră ca măsură urgentă, trebuie să fie extrem de energetic și efectiv, să includă menținerea tensiunii arteriale scăzute cu scopul profilaxiei recidivelor puseelor. În aceste cazuri preferință au preparatele cu acțiune rapidă, administrate intravenos prin perfuzie sau fracționat. Pentru prelungirea efectului obținut concomitent sau consecutiv preparatele se administrează intramuscular sau peroral. Tratamentul se efectuează sub control permanent al tensiunii arteriale (primele 10-15 min), apoi periodic (peste 5-10 min). Gradul optim al scăderii rapide a tensiunii arteriale se determină de nivelul ei la bolnav în afara puseului, totodată, nu trebuie să fie prezente semne de dereglări ale circulației cerebrale și cardiace.

Pentru tratamentul puseelor hipertensive se utilizează preparate antihipertensive din diverse grupe (tab. 49). Se utilizează medicamentele a căror acțiune se instalează rapid după administrare: *hidralazină* i.v. sau i.m., câte 10-20 mg, soluție 25% de *sulfat de magneziu* i.v. sau i.m. câte 5-20 ml, soluție 0,01% de *clonidină* diluată în soluție izotonică 0,9% de clorură de sodiu i.v., câte 0,5-1 mg; *nitroprusiat de sodiu* i.v., câte 0,5-1 mcg/kg/min; *labetolol* i.v. 2 mg/min până la doza sumară de 50-300 mg, *nitroglicerină* i.v. 5-100 mcg/min, *enalaprilat* i.v., câte 1,25 mg lent timp de 5 min; *furosemid* i.v. 20-100 mg, *diazoxid* i.v. 50-100 mg cu interval 10-15 min până la doza sumară 600 mg sau perfuzie i.v. 15-30 mg/min, *bendazol*, soluție de 1% - 2-3 ml intravenos sau 3-5 ml i.m. În decursul primelor 2 ore tensiunea arterială trebuie scăzută cu 25%, în următoarele 2-6 ore până la 160/100 mm Hg. Nivelul tensiunii arteriale nu trebuie scăzut rapid (pentru a evita ischemia cerebrală, renală și miocardică). Afară de remedii antihipertensive în terapia puseelor hipertensive se utilizează preparate psihosedative. Aceste preparate reprezintă o valoare adjuvantă importantă la bolnavii cu agitație, tonusul înalt al sistemului simpatoadrenergic, vomă, alte simptome de encefalopatie. Pentru înlăturarea acestor simptome actualmente se utilizează *clorpromazina* (i.m. 50-100 mg) sau *droperidolul* (5 mg i.v. sau i.m.). Aceste preparate reprezintă și semnificație în monoterapie, întrucât ele posedă activitate alfa-adrenolitică moderată. Afară de aceasta, ele mai posedă și acțiune antiemetică.

Tabelul 49

Preparatele antihipertensive utilizate în puseele hipertensive

Denumirea preparatului	Doza	Începutul acțiunii, min	Durata acțiunii, ore	Notă
Clonidină	0,05-0,2 mg intern cu repetarea 0,05-0,1 mg la fiecare oră până la 0,6-0,7 mg	30-60	6-12	Nu se recomandă în encefalopatia hipertensivă, ictus.
	i.v. lent 0,1-0,2 mg.	3-6	2-8	Prudent în insuficiența cardiacă, depresie.
	i.m. 0,1 mg.	6-15	3-8	
	Sublingual 0,15-0,3 mg.	15-20	8-12	
Diazoxid	i.v. lent 1-3 mg/kg cu repetare peste 5-10 min, doza maximă 600 mg.	1-5	6-10	Cu prudență bolnavilor cu cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, diabet zaharat (actualmente se utilizează rar)
Sulfat de magneziu	i.m. sol. 25% - 5-15 ml.	2-3 ore	6-8	Ca adjuvant în puseele hipertensive, cu preclampsie în eclampsie și preeclampsie. La administrarea i.v. este pericol de inhibare a centrului respirator
	i.v. sol. 25% 5-10 ml, apoi perfuzie câte 1-2 g/ oră.	15-25	2-6	

Nitroprusiat de sodiu	0,25-10 mg/kg/min cu o viteză maximă nu mai mult de 10 mcg/kg/min	Imediat (0,5 min)	3-5 min după încetarea injectării	Este venind în majoritatea urgențelor hipertensive (cu precauție în hipertensiune intracraniană, insuficiență renală, eclampsie)
Captopril	12,5-25 mg sublingual sau intern	15	4-6	Utilizat în puseele hipertensive necomplicate.
Enalaprilat	1 v., 25-5 mg timp de 5-8 min, fiecare 6 ore	15-60	6-12	Indicat în deosebi în insuficiența ventriculară stângă, contraindicat în infarct miocardic acut
Nifedipină	Sublingual 10-20 mg (comprimat) cu repetare la 15-30 min Intern 20-30 mg (fără fărâmuțare)	5-15 3-50	3-5 3-8	Indicat în angorul pectoral asociat Produce tahicardie
Nitroglicerina	5-100 mcg/min, perfuzie i.v.	2-5	3-6 min	În deosebi indicată la pacienți cu cardiopatie ischemică
Nicardipină	1 v perfuzie 5-10 mg/oră 10-20 mg intern	5-10 30-40	-4 4-6	Indicată în majoritatea urgențelor hipertensive, dar contraindicată în insuficiența cardiacă și cu precauție în cardiopatie ischemică
Labetolol	1.v. 20-80 mg fiecare 10 min până la doza sumară de 300-600 mg sau perfuzie i.v. 1-2 mg/min	5-10	3-6	În majoritatea crizelor hipertensive
Bendazol	Sol. 1% 2-3 ml i.v. Sol. 1% 2-3 ml i.m.	10-20 20-60	2-3	Ca adjuvant în encefalopatie hipertensivă, uneori efect paradoxal.
Fentolamina	1 v. 5-10 mg (bolus) cu repetare peste 10-15 min	1-2	3-10 min	De elecție în crizele din feocromocitom
Trimetazan	1.v. perfuzie 0,5-5 mg/min	1-5	10 min	Indicat în deosebi în disecție de aortă.
Azametonia	1 m. 25-50 mg	10-30	2-3	Contraindicat în infarct miocardic, tromboza vaselor cerebrale, feocromocitom.

Furosemid	I v 20-60 mg	5-10	1-1,5	Contraindicat în scăderea volumului circulant sanguin
Prazosină	Intern 1-2 mg	30-40	4-6	De elecție în urgențe hipertensive de gradul II, fără afectarea organelor țintă
Esmolol	15-40 mg (250-500 mcg/kg) timp de 1 min apoi i v, în perfuzie câte 3-10 mg/min (50-300 mcg/kg/min)	1-2	10-20 min	În deosebi indicat în hipertensiunea postoperatorie cu aritmii, disecție de aortă.

B.4. Antihipotensivele

Antihipotensivele sunt remedii capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor și venelor, reîntoarcerea venoasă a sângelui spre cord și care readuc la normă tensiunea arterială, scăzută în hemoragie acută sau ca urmare a unor boli infecțioase, traume, intoxicații, cât și în hipotensiunile arteriale cronice.

Scăderea periculoasă a tensiunii arteriale poate apărea în rezultatul tulburării reglării tonusului vascular (în colaps, multe intoxicații), hemoragie și deshidratare, micșorarea volumului sistolic sau în urma asocierii cauzelor. Există un risc major atunci când tensiunea arterială sistolică din nouăză până la 80-85 mm Hg și mai mult (tensiunea arterială medie mai joasă de 60-70 mm Hg). În acest caz evoluează readucerea progresivă acută a circulației cerebrale, coronariene, renale, diminuarea secundară a funcției cardiace, hipoxia creierului cu dereglări ale respirației și reglării hemodinamice, oboseală sau anurie. În astfel de situații obiectivă restabilirea și menținerea tensiunii arteriale la nivelul inofensiv devine vital important.

Hipotensiunile arteriale pot fi:

- **Hipotensiune arterială de tip hipovolemie** (deficit al volumului de sânge circulant):
 - în stările patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.);
 - în hemoragii, embustii, traume;
- **Hipotensiune arterială de tip hipertonic** (deficit de pompă prin d în nuarea contractilității miocardului):
 - în infarctul miocardic acut;
 - în șocul cardiogen;
 - în intervenții chirurgicale pe cord etc.
- **Hipotensiunea arterială de tip hipoton** (diminuarea tonusului vascular):
 - la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicației cu substanțe deprimante ale SNC;
 - după rahianestezie;
 - în supradozarea remedilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitrati, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice, clonidină etc.).

I. CLASIFICAREA PREPARATELOR ANTIHIPOTENSIVE DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

A. Cu acțiune centrală:

- 1) Stimulanțele bulbare (analeptice): niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, penitetrazol
- 2) Excitanțele SNC (metilxantinele): cafeină, cafeină natriobenzoică.

B. Cu acțiune periferică:

- 1) α , β -adrenomimeticele: epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină.
- 2) α -adrenomimeticele: etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoraminoi, midodrină.
- 3) Alcoolizii din Ergot și derivații lor: ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.
- 4) Polipeptidele vasoactive: angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină.
- 5) Derivații izotriureici: izoturon, difetur (Raviten).

2. Medicamente ce intensifică contracțiile cardiace și cresc debitul cardiac

- 1) Glicozidele cardiotonice: strofantină, digitoxină, digoxană, corglicon etc.
- 2) Cardiot stimulatoarele:
 - a) β , β_2 -adrenomimeticele: izoprenalină, orciprenalină
 - b) β -adrenomimeticele: dobutamină, isopamină.
 - c) dopaminomimeticele: dopamină, dopexamină.
 - d) α , β -adrenomimeticele: epinefrină, efedrină.
- 3) Stimulatoarele adenilatciclazei: glucagon
- 4) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele): amrinonă, milrinonă etc.

3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenți de volum plasmatic):

- 1) Coloizii:
 - dextran 70
 - dextran 40
 - poligelină
 - albumină umană
 - hidroxiethylamidon
- 2) Cristaloizii:
 - soluția clorură sodică
 - soluția glucoză
 - soluții polielectrolitice (Ringer, Ionosteri etc.)

4. Antihipotensivele cu mecanism complex de acțiune:

- dezoxieotricosteron acetat (DOXA),
- dezoxicorton acetat,
- hidro cort zon,

- hidrocortizon,
- dexametazonă,
- prednisolon.

II. CLASIFICAREA ANTIHIPOTENSIVELOR DUPĂ PRINCIPIUL PATOGENIC

A. Remediile medicamentoase care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice:

- 1) α , β -adrenomimeticele
- 2) Stimulantele bulbare
- 3) Excitantele SNC (metilxantinele)
- 4) Glucocorticoizii

B. Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice:

- 1) α -adrenomimeticele
- 2) Polipeptidele vasoactive
- 3) Derivații izotioureici
- 4) Alcaloizii din ergot

C. Remediile medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac:

- 1) β_1 , β_2 -adrenomimeticele
- 2) β_1 -adrenomimeticele
- 3) Dopaminomimeticele
- 4) Glicozidele cardiace
- 5) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele)
- 6) Stimulatoarele adenilatciclazei

D. Substituenții plasmatici sau preparatele care cresc volumul sângelui circulant:

- 1) Coloizi
- 2) Cristaloizi
- 3) Preparatele cu mecanism complex

III. CLASIFICAREA VASOCONSTRICTOARELOR DUPĂ CARACTERUL ACȚIUNII

1. Vasoconstrictoarele cu acțiune generală sau sistemică:

- a) Care exercită acțiune asupra arterelor și venelor: α și α , β -adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analepticele), derivații izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantinele);
- b) Vasoconstrictoarele arteriale: angiotensinamida,
- c) Vasoconstrictoarele venoase: alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei

2. Vasoconstrictoarele cu acțiune limitată în anumite teritorii:

- a) La nivelul teritoriului carotidian: alcaloizii din ergot (doze mici);
- b) În teritoriul splanhnic: analogii vasopresinei

3. Vasoconstrictoarele cu acțiune locală (topică):

a) Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale:

- α_2 -adrenomimeticele - nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilometazolină,
- α, β -adrenomimeticele - efedrină, epinefrină,
- α -adrenomimeticele - fenilefrină.

**IV. CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIHIPOTENSIVE
DUPĂ DURATA ACȚIUNII**

A. Cu acțiune ultrascurtă (2-5 min):

- epinefrină, norepinefrină,
se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital

B. Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min):

- dopamină, angiotensinamidă;
se pot administra în perfuzie i.v în condiții de spital

C. Cu acțiune de durată medie:

- fenilefrină, izoprenalina, etilefrină, metoxamina, metoramunol, glucagon.
durata acțiunii i/v 20-40 min, s/c și i/m 40-90 min
- pot fi utilizate atât în spital, cât și la etapele până la spitalizare.

D. Cu acțiune de lungă durată:

- efedrină, izotiron, difetur, midodrină, dextran 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizi, dezoxicortison
- durata de acțiune i/v >60 min., s/c și i/m - 2-4 ore

Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral (i/v, i/m, s/c) atât în spital, cât și la etapele de până la spitalizare, precum și la transportarea pacienților

Tabelul 50

Caracterizarea comparativă a preparatelor vasopresoare principale

<i>Indici</i>	<i>Norepinefrină</i>	<i>Dopamină</i>	<i>Fenilefrină, Fetanol</i>
Acțiune vasopresoare	+++	++	++
Acțiune cardiostimulatoare	+	++	0
Rezistența periferică	+++	+	+++
Presiunea în vasele pulmonare	++	0+	++
Circulația sanguină renală		++	
Frecvența contracțiilor cardiace	+	+	-
Minut-vascular circulant	+	++	-
Efectul aritmogen	++	+	0

Medicamentele vasoconstrictoare pot avea acțiune **generalizată** sau acțiune **localizată** în anumite teritorii vasculare.

Vasoconstrictoare cu acțiune generalizată interesează majoritatea teritoriilor vasculare producând creșterea valorilor tensionale, urmare a creșterii rezistenței pe-

riferite. Acest efect este util în *insufi. senzu. circulatorie acută periferică* ca și în unele stări de *hipertensiune arterială cronică*. Vasoconstricția poate interesa atât arterele cât și venele (*simpatomimeticele*), numai arterele (*angiotenzinamida*) sau numai venele (*dihidroergotamina*).

Ele sunt folosite în principal ca *antihipertensive* în insuficiența circulatorie acută a șocului hipoton. În acest scop se folosesc simpatomimeticele ca *noradrenalina* (*norepinefrina*) care determină constricția arterelor și venelor prin acțiunea alfa-adrenergică, *fenilefrina* și *etilefrina*, adrenomimetice sintetice cu moleculă mai stabilă și efect mai prelungit, *metoxamina* și *metaraminolul*, de asemenea, substanțe sintetice dar cu acțiune atât *directă* la nivelul receptorilor, cât și *indirectă* de eliberare a noradrenalinei din butonul presinaptic. *adrenalina* (*epinefrina*) — indicată deosebi în *șocul anafilactic* pentru efectele vasoconstrictoare și de stimulare a inimii, efectul bronhodilatator și cel de combatere a edemului laringian.

Vasoconstrictoarele generalizate pot fi, de asemenea, utile în *hipertensiunea arterială cronică* și pentru corectarea *hipotensiunii arteriale ortostatice*. În acest scop se folosește în deosebi *efedrina*, neurosimpatomimetic cu acțiune relativ lentă, de intensitate moderată și durată de acțiune preungită (2-4 ore).

Vasoconstrictoarele cu acțiune limitată în teritoriul arterial de tipul *angiotenzinei*, care produce în special vasoconstricția arterială, atât prin acțiune directă pe mușchiul neted vascular cât și prin efect de stimulare simpatică, fiind indicată în stările hipotensive severe (colaps) care nu răspund la simpatomimetice. Trebuie folosită cu prudență, deoarece vasoconstricția deosebit de intensă poate avea consecințe nedorite: dureri anginoase, tulburări de ritm, agravarea condițiilor hemodinamice și a tulburărilor metabolice ale șocului.

Vasoconstrictoarele care interesează predominant teritoriul venos de tipul *dihidroergotaminei* (derivat sintetic al ergotaminei — *alcaloid din seacă cornută*) sunt utile în hipertensiunea arterială și stările hipotensive cronice. Acționează prin creșterea înălcării venoase, cu creșterea consecutivă a debitului cardiac.

Vasoconstrictoarele cu acțiune localizată sunt folosite ca *hemostatice locale decongestive ale mucoasei nazale și sau conjunctivei* *antimigrenoase* *unele hemoragii digestive*.

Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare locale în scop hemostatic este prezentată la capitolul „Medicația hemostatică”.

Ca *decongestiv* al mucoasei nazale și sau conjunctivale se folosește *nafazolinul*, neurosimpatomimetic care instilat local (soluție 0,25-1%) produce vasoconstricție utilă în rinite alergice sau conjunctivite alergice sau de altă etiologie.

Substanțele antimigrenoase pot liniști cefaleea din criza migrenoasă, probabil consecutiv vasoconstricției prelungite din *teritoriul carotidian* cu diminuarea distenției durerii a vaselor extra- și intracraniene. Au efecte antimigrenoase *ergotamina*, *alcaloid din seacă cornută*, cu acțiune agonistă parțială sau antagonistă în domeniile noradrenergic și serotoninergic (este agonist parțial al receptorilor serotoninergici și noradrenergici din teritoriul carotidian), *dihidroergotamina*, eficace deosebi pentru profilaxia crizelor migrenoase și *metheergida* (*Deseril*[®]), substanță antiserotoninergică de sinteză utilă, de asemenea, prohi-

Ergotamina (1 mg) asociată cu cafeina (100 mg) intră în compoziția preparatului **Cofedol[®]** care administrat oral are acțiune antiangrenoză.

Vasopresina (hormonul antidiuretic) și **fetipresina**, analog sintetic, produc vasoconstricție prin acțiune muscilotropă, în deosebi la nivelul tubului digestiv, fiind utile pentru combaterea sângerărilor digestive prin varice esofagice sau de alte cauze.

Remediile terapiei de infuzie (dextran 40, dextran 70, gelatinol, soluțiile de electroliți și glucoză) alcătuiesc fundamentul terapiei majorității hipotensiunilor periculoase, însă numai cu ajutorul lor nu întotdeauna se poate rezolva această problemă într-o perioadă scurtă și destul de sigur. Întotdeauna, volumul infuziei poate fi limitat de caracterul patologic. În aceste cazuri recurg la administrarea remediilor vasopresoare.

Acțiune hipertensivă marcată și rapidă exercită **angiotenzinamida**, care este similară după structura chimică și acțiune cu angiotenzina II (vezi *Inhibitorii enzimelor de conversie*) și prezintă un ligand exogen (sintetic) al receptorilor angiotenzinici. Efectul presor al preparatului este datorat creșterii rezistenței vasculare periferice, în special a arteriolelor de calibru mic. Asupra tonusului venelor practic nu influențează. Angiotenzinamida constrictă, de asemenea, vasele organelor interne, tegumentelor și rinichilor. Nu exercită acțiune directă asupra cordului și în doze terapeutice nu provoacă aritmii. Preparatul este, de asemenea, capabil să contracte musculatura netedă a uterului, intestinului, vezicii biliare și, urinare. Stimulează eliminarea de adrenalină din suprarenale și producția de aldosteron.

Angiotenzinamida se inactivează rapid de enzimele plasmatice. Din aceste considerente, în cazul administrării ei unice exercită efect presor de durată scurtă (2-3 minute).

Indicații: stări de șoc (posttraumatic, postoperator, în cadrul intoxicațiilor comelor și maladiilor infecțioase, în infarct de miocard și al.).

Angiotenzinamida se administrează intravenos, în perfuzie lentă cu soluție izotonică de clorură de sodiu sau soluție 5% de glucoză.

Reacții adverse. În cursul tratamentului cu angiotenzinamidă poate surveni bradicardie, care se tratează cu atropină.

Un alt preparat cu efect antihipertensiv este **Midodrina**. După structura chimică și proprietățile farmacologice este analogică preparatelor simpatomimetice. Exerciță acțiune vasoconstrictoare. Similar noradrenalinei și fenilefrinei, stimulează predominant α -adrenoreceptorii și puțin influențează β -adrenoreceptorii. Manifestă efect moderat asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului și musculaturii bronșilor.

În cazul administrării orale midodrina se absoarbe rapid și se determină în plasma sanguină peste 10 minute concentrația maximă se stabilește peste 2 ore, perioada de înjumătățire constituie 3-4 ore. Preparatul se elimină pe cale renală.

În organism midodrina se hidrolizează cu formarea metabolitului activ - glimidodrina. Ultimea exercită acțiune vasoconstrictoare (simpatomimetică) mai potențată, decât midodrina. Hidroliza midodrinei se realizează treptat și efectul hipertensiv evoluează mai lent și mai uniform comparativ cu utilizarea noradrenalinei, fenilefrinei și fetanolului.

Indicații: diverse forme de hipotensiuni arteriale: hipotensiune ortostatică și hipotensiune secundară, cauzată de boli infecțioase, traume, utilizarea preparatelor medicamentoase.

Efecte adverse: reacții hipertensive, bradicardie, transpirație abundentă, dereglări ale micșunului.

Contraindicații: hipertensiune arterială, feocromocitom, maladii spastice și obliterante ale vaselor sanguine, tireotoxicoză, adenom de prostată, glaucom, sarcină

Din preparatele antihipertensive cu acțiune îndelungată prezintă interes pentru medicina practică *Amezina metilsulfat*, care mărește tensiunea arterială patologic micșorată. Efectul hipertensiv se manifestă și în poziția verticală a corpului. Se întrebuințează în caz de hipotonie esențială și simptomatică.

Tabelul 51

Preparate antihipertensive

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
1	Epinefrină clorhidrat Epinephrinum hydrochloridum	Fiole, sol. 0,1%-1 ml Flacoane, sol. 0,1%-1 ml (pentru utilizare externă)	Subcutanat, intramuscular, câte 0,0003-0,00075 g (0,3-0,75 ml), diluate cu 10 ml sol. salină izotonă; în cavitatea conjunctivală, câte 1-2 picături de soluție de 1-2%.
2	Norepinefrină hidrotartrat Norepinephrini hidrotartras	Fiole, sol. 0,2% - 1 ml	Intravenos (perfuzie), câte 0,004-0,008 g (2-4 ml) diluate în 1 litru soluție glucoză 5% sau soluție izotonă. Viteza de administrare 10-15 pic. pe minut.
3	Dopamină clorhidrat Dopaminum hydrochloridum	Fiole, sol. 1%-5 ml	Intravenos (perfuzie), cu viteza de 100-250 mcg/min (4-10 mcg/kg m.n.), la necesitate până la 300-500-700 mcg/min, doza maximă fiind 1500 mcg/min (15-20 mcg/kg/min) continuu timp de 2-3 ore până la 1-4 zile.
4	Cafena benzoat de sodiu Coffeinum-natrii benzoas	Comprimat, 0,1, 0,2 g. Fiole, sol. 10%, 20% -1, 2 ml.	Peroral, câte 0,1-0,2 g de 2-3 ori pe zi. Subcutanat, câte 1 ml
5	Dextran Dextranum	Dextran macromolecular (Poliglucina) - flacoane, sol. perfuzabilă 6%-100 ml, 200 ml, 400 ml Dextran oligomolecular (Reopoliglucina) flacoane, sol. perfuzabilă 100, 200 și 400 ml	Pentru dextranul macromolecular intravenos, în bolus, la adult, câte 20 ml, la copil câte 0,3 ml/kg, apoi se trece (2-3 m.n.) la perfuzia i.v. cu viteza de 60-80 picături/min în volum de 2-2,5 l, însă nu mai mult de 20 ml/kg. Pentru dextranul oligomolecular câte 400-1000 ml (până la 1500 ml) în perfuzie i.v. timp de 30-60 min.

6.	Izoxuron Isoturonum	Fiole, sol. injectabilă 10%- 1 ml.	Intravenos, intramuscular, câte 1 ml diluante în 10-15 ml soluție izotonă. Intravenos (perfuzie), câte 1-3 ml diluate în 400 ml soluție izotonă, sau soluție 5% glucoză, sau substituenți plasmatici macromoleculari cu viteză inițială de 20-25 picături/min, care poate fi crescută la 30-40 pic/min.
----	------------------------	---------------------------------------	---

Capitolul IX. PREPARATELE MEDICAMENTOASE CU INFLUENȚĂ ASUPRA COAGULABILITĂȚII SÂNGELUI

Tulburările homeostaziei coagulării apar în multiple stări patologice: creșterea coagulabilității sângelui și inhibiția fibrinolizei, care induce trombogeneza, se constată în maladiile cardiovasculare (cardiopatie ischemică, ateroscleroză, hipertensiune arterială etc.), combustii, degerături, perioade pre- și postoperatorii etc. Fenomene de hipercoagulare pot să se producă în cadrul utilizării aparatelor de circulație artificială, protezelor vasculare și valvulelor artificiale ale cordului. Reducerea coagulabilității sângelui și sporirea fibrinolizei se poate constata în maladii hepatice, hipo- și avitaminoze, în intervenții chirurgicale, boala actinică. Sindromul trombo-hemoragic este caracteristic pentru coagularea intravasculară diseminată a sângelui.

Preparatele, ce influențează procesele hemostatice și fibrinolitice, sunt divizate în două grupe principale:

- preparate, care inhibă hemostaza și intensifică fibrinoliza (preparate anti-trombotice)

- preparate, care măresc coagularea sângelui și inhibă fibrinoliza (preparate hemostatice).

La preparatele anti-trombotice se referă anticoagulantele, antiagregantele și fibrinoliticele.

9.1. Anti-tromboticele

9.1.1. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt substanțe naturale sau de sinteză, care acționează în principal asupra factorilor plasmatici ai coagulării, care împiedică procesul de coagulare, prevenind formarea trombilor sau extinderea unor trombi existenți. Anticoagulantele se opun procesului de transformare a fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă prin inhibarea activității sau formării unui sau mai multor factori ai coagulării, aparținând căii intrinseci sau căii extrinseci.

CLASIFICAREA ANTICOAGULANTELOR:

A. Anticoagulantele directe:

1. *Preparatele heparinei:*

- a) *heparina standard:* heparină de sodiu, heparină de calciu.

- b) *heparinele cu masă moleculară mică (HMMM) sau fracționate:* nadroparină, dalteparină, reviparină, enoxaparină, pamaparină, tinzaparină, logiparină.

2. *Heparinoizii*: danaparoid, pentosan, sulfodexid.

3. *Antagoniștii direcți ai trombinei*:

a) *hirudina și analogii ei*: hirudină, bipavalundină, lepirudină.

b) *preparate sintetice și semisintetice*: argatroban, efegatron, melagatran, ximelagatran.

4. *Citratul de sodiu*.

5. *Preparatele antitrombinei III*: antitrombina III

6. *Diverse*: inhibitorii FXa: antistazină, r-FVIIa

B. Indirecte

1. *Derivați cumarinici*: biscumacetat de etil, acenocumarol, warfarină, fenpromaronă, nitrofarină, fenprocumonă.

2. *Derivați indandionici*: fenindionă, orfedină, difenadionă

Anticoagulantele directe

Heparina este un mucopolizaharid sulfatat, cu greutate moleculară de aproximativ 60 000 D, obținut din mucoasa intestinală de porc sau din plămân de bovine.

Farmacodinamie. Heparina împiedică formarea tromboplastinei, trombinei din protrombină, fibrinei din fibrinogen, inactivează trombina și fibrina, inhibă agregarea plachetară, adhezia leucocitelor și eritrocitelor. Inhibarea coagulării se datorează cuplării cu antitrombina III (AT_{III}), care are rol de protează inhibitorie a coagulării. Acțiunea singulară a AT_{III} este redusă, prin cuplare cu heparina, AT_{III} își amplifică acțiunea de 1000 de ori și inactivează trombina, factorii de coagulare XII, XI, X, VII, plasmina și kalieireina.

Suplimentar:

1. Heparina activează lipoproteinlipaza și reduce conținutul lipidelor și colesterolului în sânge
2. Manifestă efect antiinflamator și antialergic
3. Dilată vasele (inclusiv și coronariene), scade TA
4. Amplifică diureza, elimină acidul uric
5. Micșorează nivelul glucozei în sânge
6. Dilată bronșiile însă scade activitatea surfactantului în plămâni
7. Stimulează activitatea parathormonului, leagă adrenalina.

Farmacocinetică. Heparina este inactivă în administrare orală. Se absoarbe bine în cazul administrării parenterale, dar în cazul administrării intramusculare pot apărea hematoame la locul injectării. În plasmă se găsește în procente egale, atât ca fracție liberă, cât și legată de proteinele plasmatiche. Este metabolizată hepatic și se elimină renal sub formă de uroheparină, care are o activitate antitrombinică slabă. Heparina se dozează în unități internaționale (UI).

Indicații. Pentru prevenția și limitarea trombogenezelor (SCID - sindrom de coagulare intravasculară diseminată), în caz de infarct de miocard, tromboze venoase profunde, embolii, bolnavilor cu proteze valvulare, în cadrul hemodializei, transfuziei de sânge în tratamentul tromboflebitelor, ulcerelor trofice (topice sub formă de unguent), profilaxia aterosclerozei, tromboembolia arterei pulmonare, ischemii ischemice, trombozele arterelor periferice, trombozele după intervenții chirurgicale, trau-

me, nașteri, combustii, trombozele în stări de șoc (septic, traumatic etc.), trombozele în proceduri diagnostice

La utilizarea topică heparina manifestă acțiune antunflamatoare, anti-edematoasă, îmbunătățește troficitatea tisulară. Astfel, de exemplu, unguentul cu heparină se utilizează cu succes pentru tratamentul tromboflebitelor superficiale, ulcerelor trofice ale gambei, combusturilor, degerăturilor, proceselor inflamatorii ale pielii și mucoaselor. În stomatologie unguentul cu heparină se folosește în tratamentul paradontitei, hematomului traumatic și cicatricelor postoperatorii infiltrative în regiunea maxilofacială

Efecte adverse:

1. În cazul administrării intravenoase acțiune iritantă locală și dureri pe traiectul vaselor
 2. Hematurie și hemoragii
 3. Insuficiență cardiovasculară.
 4. La administrarea îndelungată osteoporoză și calcificarea țesuturilor moi.
- În cazul supradozării heparinei se utilizează protamină sulfat

Protamina sulfat este un polipeptid bazic, utilizat ca antidot specific în hemoragiile determinate de supradozarea heparinei și pentru prevenirea hemoragiilor ce pot să apară după intervenții chirurgicale, ca urmare a tratamentului cu heparină, doza recomandată fiind de 100 mg protamină sulfat, în perfuzie intravenoasă, pentru fiecare 10 000 UI heparină.

Reacții adverse: bradicardie, hipotensiune arterială, dispnee, risc de SCID în caz de supradozare

Actualmente în scopul prevenirii tromboemboliilor se utilizează pe larg heparinele fracționate (cu masă moleculară mică), cum sunt *nadroparina de calciu*, *enoxaparina de sodiu*, *sulfodexul* etc. Preparatele nominalizate posedă un șir de avantaje, comparativ cu heparina standardă. Manifestă biodisponibilitate excelentă la administrare subcutanată, au timpul de înjumătățire mai mare, practic sunt lipsite de efectul antitrombinic, ceea ce contribuie la o incidență mai mică a reacțiilor indesezirabile

Contraindicații: hipersensibilitate (alergie specifică) la preparat, hemoragii sau tendință la hemoragii, ulcerul gastric și duodenal, colită ulcerosă, afecțiuni însoțite de coagulabilitate diminuată (hemofilie, diateze hemoragice, trombocitopenie, insuficiența factorilor de coagulare), hipertensiune arterială (cu TA diastolică >105 mm Hg), după traume cerebrale, intervenții chirurgicale, afecțiuni grave ale ficatului, rinichilor, leucemie, anemii hipo- și aplastice, tuberculoză pulmonară etc

Anticoagulantele indirecte

Preparatele acestui grup se clasifică după durata acțiunii:

1. De durată scurtă: acenocumarol, bismacetaț de etil, fenindiona

- latența efectului – 12-48 de ore,
- durata efectului – 36-72 de ore,
- perioada de înjumătățire – 2-11 ore.

2. De durată medie: omețină

- latența efectului – 48-72 de ore,
- durata efectului – 48-96 de ore,
- perioada de înjumătățire – 8-12 ore;

3. *De durată lungă*: warfarină, leprocumonă, difenadionă

- latența efectului – 48-96 de ore,
- durata efectului – 120-480 ore,
- perioada de înjumătățire – 14-47 ore

Formuladinație: Anticoagulantele ind recte sunt substanțele care acționează ca antimetaboliți ai vitaminei K la nivel hepatic. Ele inhibă toate etapele de sinteză a factorilor de coagulare care fac parte din complexul protrombolic (II, VII, IX și X), etape dependente de vitamina K. Preparațiile de altă vazăle coronariene măresc permeabilitatea vaselor, relaxează musculatura bronșilor, intestinului, sporesc eliminarea acidului uric.

Formacocinetici: Administrate oral, se absorb bine din tubul digestiv. Se leagă în proporție de peste 90% cu proteinele plasmatice. Sunt metabolizate hepatic. Penetreză bariera placentară și se secretă în cantități mici în laptele matern.

Indicații: tratamentul și profilaxia trombozelor venoase profunde, tromboemboliilor la pacienți cu fibrilație atrială, cu valvulopatii și valvule protetice, angina pectorală instabilă, infarct miocardic acut, dereglări tranzitorii ale circulației cerebrale, infarct ischemic, ateroscleroza vaselor periferice (membrele inferioare), perioada postoperatorie (chirurgie ginecologică, ortopedică etc.).

Contraindicații:

A. **Absolute:** hemoragii, intervenții oftalmologice și neurologice, graviditatea, lactația, afecțiuni cu grad înalt de hemoragii, ulcer gastric și duodenal, în aciditate insuficiență hepatică și renală grave, dereglări ale circulației cerebrale de tip hemoragic.

B. **Relative sau precauții:** intervenții chirurgicale, extracții dentare, punctii venoase, infecții, imposibilitatea controlului după coagulabilitatea sângelui, asociieri cu medicamente ce măresc efectul lor (salicilați sau famide, metronidazol, tetraciline, analgezice opioide, izoniazidă, eritromicină, omeprazol, acid etacrinic, amiodarona); asociieri cu medicamente ce micșorează efectul lor (antacidele, rifampicina, colestiramina, barbituricele, griseofulvina, carbamazepina, sucralfatul, neurolepticele, glicozidele cardiace, diureticele, tranchilizantele, glucocorticoizii, anticoncepționale orale, antihistaminicele etc.).

Efecte adverse: micro- și macrohematurie, hemoragii (gingivale, nazale etc.), hematoame și alte manifestări ale diatezei hemoragice, necroze ale țesuturilor moi (gluteusului, glandelor mamare, regiunea maxilofacială etc.). Mai sunt posibile dereglări dispeptice, greață, vomă, neutropenie, teratogenitate (malformații), hepatotoxicitate, reacții alergice, alopecie, retromboze, neutrofilie, gust neplăcut în cavitatea bucală.

La antidot specific în hemoragii produse de supradozarea anticoagulantelor indirecte se folosește vitamina K.

La adresarea bolnavului cu acute de hemoragie gingivală (gingivoragie) medicul stomatolog trebuie să clarifice dacă pacientul nu a folosit anticoagulante – unul din primele semne de supradozare.

9.1.2. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare sunt medicamente capabile să inhibe agregarea plachetară și alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar („alb ”) în stadiile inițiale

Clasificarea antiagregantelor

A. Inhibitorii metabolismului acidului arahidonic al trombocitelor

1. Inhibitorii fosfolipazei: glucocorticoizi,
2. Inhibitorii ciclooxigenazei: antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetilsalicilic, diclofenac, indometacină etc.), sulfpirazonă
3. Inhibitorii selectivi ai tromboxan-sintetazei: indobufen, dazoxiben

B. Preparatele ce măresc concentrația și durata de acțiune a AMPc

1. Activatorii adenilciclazei: prostacilină, enoprostenol, alprostadil,
2. Inhibitorii fosfodesterazei:
 - a) derivați xantinei: pentoxifilină, xantinol nicotinat, aminofilină,
 - b) alcaloizi din vînea minor: vinpocetină,
3. Inhibitorii adenosindezaminazei și fosfodiesterazei: dipiridamol

C. Preparatele ce inhibă receptori tromboxanului A_2 , dextranii 40-70, sultraban, daltroban, ridogrel

D. Preparatele ce blochează receptori ADP și inhibă expunerea receptorilor membranari GP II b/III a: ticlopidină, clikpidogrel

E. Inhibitorii receptorilor membranari specifici GP II b/III a: abriximab, tirofiban, tradafiban, xemlofiban, lamifiban, sibrafiban, integrelină

F. Preparatele ce stimulează sinteza prostaglandinei 1, (prostacilinei): pentoxifilină, derivați cumarinici, acid nicotinic

Acidul acetilsalicilic Pe lângă efectele antiinflamator, analgetic și antiprotic, acidul acetilsalicilic prezintă, suplimentar, un efect antiagregant plachetar de lungă durată.

Acidul acetilsalicilic inhibă ireversibil ciclooxigenaza. Aspirina inhibă atât ciclooxigenaza din trombocit, cât și ciclooxigenaza din endoteliu vascular. Sensibilitatea enzimei din trombocit la acțiunea inhibitoare a aspirinei este de circa 30 de ori mai mare decât sensibilitatea aceleiași enzime din endoteliul vascular. Aceasta face posibil ca la doze mici de aspirină (75-150 mg zi) să fie inhibată numai sinteza de TXA_2 (factor puternic proagregant plachetar) din trombocit fără a fi afectată sinteza de prostacilină (PGI_2) din endoteliul vascular. În acest fel raportul dintre prostacilină și TXA_2 (raport esențial pentru homeostazia agregării plachetare) este modificat în favoarea prostacilinei și agregarea plachetară se reduce. În trombocit acidul arahidonic este transformat preponderent (70-80%) în tromboxan A_2 , pe când în endoteliul vascular același acid arahidonic se transformă preponderent în prostacilină (antiagregant plachetar).

Acidul acetilsalicilic are numai proprietăți antiagregante trombocitare: el nu împiedică adeziunea trombocitară și nu prelungește durata de viață a trombocitelor.

Se indică pentru profilaxia trombozei arteriale coronariene și cerebrale. În angină instabilă, infarct miocardic, intervenții chirurgicale coronariene, ischemii cerebrale tranzitorii.

Se administrează oral, doze mici 75-350 mg/zi sau 500 mg la 2-3 zile

Reacții adverse: tulburări iritative digestive (pirozis, greață, vomă, hemato-meză), la care se adaugă diverse fenomene alergice care impun testarea sensibilității la aspirină

Sulfinpirazona este un metabolit activ al fenibutazinei, ut lizat ca antiinfla-mator și analgezic. Pe lângă aceste efecte, sulfinpirazona are și efect antiagregant plachetar

Sulfinpirazona inhibă ciclooxigenaza trombocitară, cu împiedicarea sintezei tromboxanului A₂, dar spre deosebire de aspirină, efectul sulfinpirazonei este de scurtă durată. Ca urmare, este redusă agregarea trombocitară. Suplimentar, sulfinpi-razona scade și aderența trombocitelor la endoteliul lezat, iar timpul de viață al trom-bo-citelor este prelungit

Indicații: e sulfinpirazonei vizează profilaxia recidivelor la bolnavi cu antece-dente de infarct miocardic, profilaxia accidentelor tromboembolice la pacienți cu proteze valvulare cardiace sau șunturi arterovenoase

Se administrează oral, în doză de 200 mg, de 4 ori zi

Reacții adverse: iritație digestivă, reacții alergice, tulburări hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză), rar retenție hidrosalină mo-derată

Contraindicații: ulcer gastroduodenal, boli renale și hepatice, litiază urică, nefropatie gutoasă, alergii la sulfinpirazonă

Dipiridamolul (Persantin®) scade adeziunea trombocitelor la endoteliul lezat, scade agregarea trombocitară și prelungeste durata de viață a trombocitelor, deoare-ce preparatul inhibă fosfodiesteraza, crescând astfel cantitatea de AMP_i din trombo-cite, care are efect antiagregant.

Se indică pentru profilaxia accidentelor tromboembolice la bolnavii cu proteze valvulare în administrare orală în doză de 300-800 mg/zi

Reacțiile adverse: cefalee, vertij, greață, vomă, diaree

Ticlopidina este un compus de sinteză, care scade adeziunea și agregarea pla-chetară, ca urmare a modificării directe a membranei trombocitare

Se indică pentru profilaxia infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale la bolnavii predispuși și pentru corectarea tulburărilor plachetare apărute în circulația extracorporală, în cazul intervențiilor chirurgicale pe cord sau hemodia-lizei cronice, administrat oral, în doză de 250-500 mg/zi

Reacții adverse: diaree, greață, dureri abdominale, rar neutropenie (necesită control hematologic la intervale de două săptămâni.)

Dextranul 70 este un polizaharid utilizat ca substituent plasmatic, dar care prezintă suplimentar și efect antiagregant plachetar, deoarece interferează cu funcțiile plachetare și împiedică polimerizarea fibrinei

Se indică pentru prevenirea trombozei postoperatorii după intervenții în sfe-ra ginecologică și ortopedică, în administrarea perfuzabilă intravenoasă, în cantitate de 250-500 ml înainte și după intervenția chirurgicală, apoi se continuă săptămânal cu două perfuzii intravenoase (aceeași cantitate), în timp ce bolnavul este imobilizat la pat

Poate provoca supraincercarea volemică, hemoragii, reacții alergice, senzație de constricție toracică, wheezing.

Dextranul 70 este contraindicat în caz de anemie severă, trombocitopenie, scăderea concentrației plasmatice a fibrinogenului.

9.1.3. Fibrinoliticele

Fibrinoliticele sunt substanțe care lizează cheagul de fibrină, prin activarea directă sau indirectă a plasminic (fig. 18).

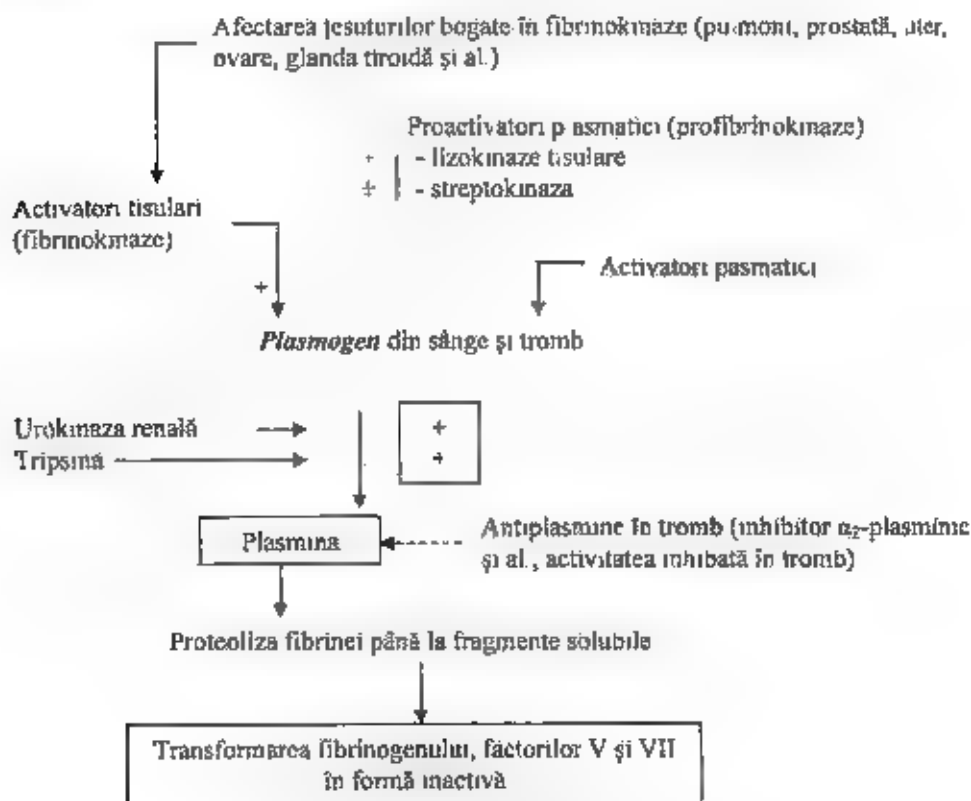


Fig. 18 Schema activării sistemului plasminic
(D. Harchevici, 2010)

Clasificarea

A. Cu acțiune directă: fibrinolizina, tripsina.

B. Cu acțiune indirectă: streptokinaza, streptodekaza, antistreplaza-t-AP (Alteplaza[®]), rt-AP (Aktilize[®], Reteplaza[®]); urokinaza; prourokinaza; nasareplaza; anoteplaza, tenekteplaza, stafilokimaza.

Eficacitatea acestor medicamente este mare asupra trombulor apăruti recent, dar ele sunt ineficiente față de trombi mai vechi de 72 de ore

Fibrinoliticele sunt indicate în caz de embolie pulmonară, infarct miocardic la

debut, tromboze venoase profunde (sindrom de venă cavă superioară, tromboflebita ascendentă a venei iliofemorale). Se recomandă să se administreze cât mai rapid la debutul afecțiunii, pe perioade scurte și în asociere cu *anticoagulante* (inițial *heparină*, apoi *warfarină*).

Plasmina este o enzimă proteolitică specializată în proteoliza fibrinei și cheagurilor sanguine. În sânge se află sub formă de profibrinolizină (plasminogen) care poate trece în formă activă sub influența unor activatori tisulari (urokinaza) sau de altă proveniență (streptokinaza). Activitatea maximă se manifestă în primele ore după formarea cheagurilor și este redusă în cazul cheagurilor vechi.

Indicații: Tromboembolii ale arterelor periferice, pulmonare, encefalice, infarctul de miocard, tromboflebita acută și acutizarea celei cronice, tromboza arterei centrale a retinei și ramurilor ei (numai primele 24 de ore).

Plasmina se utiizează în asociere cu heparina. La fiecare 2000 U fibrinolizină se adaugă 10000 U heparină și amestecul se administrează în perfuzie i.v. cu viteză 10-17 picături/min. iar în toleranță bună - 5-20 picături/min. Doza totală a preparatului este de 20000-40000 U și durata perfuziei 3 ore. În oftalmologie - 300 U de fibrinolizină se dizolvă în 0,5 ml apă injectabilă și se administrează subconjunctival în regiunea sclerei sau plica inferioară după o anestezie ușoară prealabilă cu soluție 0,5% tetracaină. Injecțiile se repetă la 1-2 zile, în total 3-10 injecții.

Efecte adverse: reacții alergice (febră, frisoane, hiperemie feței, urticarie ș.a.), uneori hipotensiune arterială. La administrarea subconjunctivală sunt posibile dureri tranzitorii în locul injecției.

Contraindicații: diateză hemoragică, hemoragii, răni deschise, hepatita acută și ciroza hepatică, ulcerul gastric și duodenal, netrită, fibrinogenopenia, tuberculoza pulmonară în formă acută, boala actinică. Hipertensiunea arterială severă (peste 220/120 mm Hg) este o contraindicație relativă (preparatul poate fi administrat numai după indicații vitale).

Se recomandă controlul fibrinogenemiei și indicei de protrombină, care nu trebuie să scadă sub 40% al timpului coagulării sângelui.

Actualmente plasmina se utilizează foarte rar. Se folosesc streptokinaza și alte enzime fibrinolitice care se caracterizează printr-un efect mai stabil și efecte adverse mai puține.

Streptokinaza este o proteină sintetizată de streptococi beta hemolitici de grup H. În sânge interacționează cu plasminogenul și formează un complex activator, care transformă plasminogenul din sânge sau cheag sanguin în plasmină. Acest complex poate fi inactivat parțial de anticorpi anti-streptococii din sânge. Plasmina degradează fibrina din cheag precum și fibrinogenul și alte proteine plasmatice.

Odată cu creșterea activității fibrinolitice scade nivelul fibrinogenului plasmatic și implicit, a vâscozității plasmei și a sângelui și agregarea hematocritului. Timpul trombinic scade de aproximativ 2 ori în 4 ore și se restabilește în 24 de ore. În administrarea i.v. a streptokinazei scade tensiunea arterială, rezistența vasculară periferică și postsarcina cardiacă.

Streptokinaza este un alergen puternic și stimulează producerea de anticorpi

Efectul lor persistă circa 4 ani. În acest răstimp utilizarea streptokinazei este contraindicată.

Indicații: infarctul miocardic acut, embolismul pulmonar, tromboza venoasă profundă, tromboza sau embolismul arterelor, ocluzia canalei arterio-venoase.

Streptokinaza se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, inițial 250 000 într-o jumătate de oră, apoi 100 000 l. /oră timp de 24-72 ore.

Efecte adverse. Poate provoca febră de natură alergică, hemoragii, cefalee, dureri lombare, manifestări alergice severe, rezistență la tratament, aritmii după liza trombului, hipotensiune arterială severă, edem pulmonar necardigen, creșterea activității transaminazelor serice.

Contraindicații: hemoragiile interne active, accidentele cerebro-vasculare recente (până la 2 luni) și chirurgia intracraniană, hipertensiunea arterială severă necontrolată, hipersensibilitatea la streptokinază.

Urokinaza este o enzimă sintetizată de rinichiul uman, care transformă direct *plasminogenul* (inactiv) în *plasmînă* (activă).

Se administrează în perfuzie intravenoasă, inițial 300 000 unități în primele 10 minute, apoi se continuă cu 300 000 unități/oră timp de 12-24 ore.

Alteplaza, comparativ cu alte preparate fibrinolitice (în special cu streptokinaza), acționează mai selectiv asupra trombului, are perioadă de înjumătățire mai redusă (4-5 min) și nu manifestă proprietăți antigenice, ceea ce permite administrarea repetată a preparatului, inclusiv la bolnavii, ce au administrat anterior streptokinaza.

Similar altor preparate trombolitice, alteplaza în doze terapeutice poate genera complicații hemoragice. Ultimele limitează administrarea vastă a preparatului.

Alteplaza se utilizează în calitate de tratament trombolitic în primele 12 ore de la începutul infarctului și, de asemenea, în cazul tromboemboliei pulmonare acute.

Indicații: profilaxia și tratamentul trombozelor în cadrul accidentelor vasculare cerebrale, cardiopatiei ischemice, infarctului de miocard, prevenția trombozelor în cardiochirurgie și hemodializele repetate, profilaxia retinopatiei diabetice.

Reacții adverse: durere abdominală, reacții alergice, vertij. Uneori sunt posibile fenomene hemoragice, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză.

9.2. Hemostaticele

Hemostaticele sunt medicamente capabile să stăpânească sângerarea produsă prin lezarea vaselor mici, fie prin favorizarea proceselor de coagulare, fie prin inhibarea fibrinolizei, fie prin influențarea trombocitelor și vaselor sanguine.

Pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor acute și cronice și hemogeniei se utilizează remediile ce sporesc hemostaza. Dereglările hemostazei pot apărea datorită deicitului factorilor de coagulare genetice condiționate (hemofilia etc.), activării acute a proceselor de fibrinoliză, inhibării adeziunii și agregării plachetelor după intervenții chirurgicale traumatice mai ales pe pulmon și organele haznului mic, după extracții dentare, în maladiile hepatice, carența proteică, șoc, boala actinică, intoxicații, sub influența unui șir de substanțe medicamentoase.

Clasificarea hemostaticelelor cu acțiune sistemică

I. Preparatele care induc procesul coagulării - coagulantele

A. Cu acțiune directă

- a) preparatele din sânge* fibrinogen; concentratele factorilor VIII, IX și XIII
- b) fosfolipide tromboplastinice* fibracel
- c) preparatele cu activitate de tip trombinic* batroxobin (extracte din veninul unor șerpi).

B. Cu acțiune indirectă: fitomenadionă, menadionă, menadionă sodiu sulfat, menadionă sodiu fosfat, menadiol sodiu sulfat

II. Preparatele antifibrinolitice:

- a) sintetice:* acid aminocaproic, acid tranexamic, acid aminometilbenzoic
- b) de origine animală:* aptomină

III. Preparatele proagregante preparate de calciu (gluconat de calciu, clorură de calciu, kaolin, glicerofosfat, serotonină, carbazocromă).

IV. Preparatele angioprotectoare:

- a) preparate sintetice* piricarbat, dobesilat de calciu, clamsilat, acid ascorbic
- b) preparate de origine vegetală* rufazid, evercetină, venoturon.
- c) preparate de origine animală* sulodexid.

Clasificarea hemostaticelelor cu acțiune locală

I. Preparatele vasoconstrictoare epinefrină, norepinefrină

II. Preparatele astringente clorură ferică, clorură de aluminiu

III. Preparatele cu activitate tromboplastinică: pulbere sau soluție de tromboplastină, veninul de viperă (*Vipera russelli*).

IV. Preparatele ce transformă fibrinogenul în fibrină trombină.

V. Materiale hemostatice absorbabile (matrice pentru coagularea locală) burete de fibrină umană, burete hemostatic, gelatină, celuloză oxidată

Coagulantele

Preparatele verigi finale a cascadei de coagulare, sau care asigură sinteza factorilor coagulării.

Coagulantele cu acțiune directă

Fibrinogenul se obține din plasma sângelui de donator și se livrează sub formă de pulbere sterilă în flacoane. Soluția preparată înainte de administrare este opalescentă și poate conține flocoane mărunte insolubile. Se administrează intravenos în perfuzie prin sistemul cu filtru (se anexează la preparat). Sub acțiunea ionilor de calciu și trombinei fibrinogenul se transformă în fibrină monomer, care apoi se transformă cu participarea factorului XIII în fibrina polimer - cheagul stabil.

Indicații Fibrinogenul se utilizează în stările de hipo- și afibrinogenemie, în fibrinoliză acută după intervenții chirurgicale sau traume ale pancreasului, tiroidei

plămânilor, prînstatei în obstetrică (avort criminal, rezuș conflict, detașarea placentei, operații cezariene etc.). în șoc traumatic și perfuzant, arsuri, infecție anaerobă, hemofilie A, în afecțiunile hepatice (cu hipofibrinogenemie), în hemoragii capilare de suprafață, hipohibrinogenemie pe fondal de utilizare a anticoagulantelor indirecte.

Contraindicații: hipercoagulabilitate (tromboze, tromboflebite), stări protrombotice, infarct miocardic, insuficiență cardiacă decompensată, ictusul ischemic.

Reacții adverse: reacții alergice.

Trombina. Sub formă de pulbere se obține din plasma sângelui uman în formă de protrombină, care artificial se activează de tromboplastină și ioni de Ca^{++} . Ea transformă fibrinogenul în fibrină-monomer și activează factorul membrano-stabilizant (XIII). El însuși produce polimerizarea fibrinei, care și formează temelia trombusului roșu. Trombina posedă acțiune enzimatică rapidă și foarte puternică, administrarea parenterală este inadmisibilă, întrucât produce coagularea intravasculară a sângelui și tromboze multiple. Se utilizează numai topic sub formă de pervețele imbibate cu soluție, mai frecvent sub formă de burete hemostatic. Se aplică pe țesutul sângerând în operațiile pe organele parenchimatose (de obicei ficatul), hemoragiile din țesutul osos, gingii, mai ales, la pacienții cu dereglări ale coagulabilității sanguine.

Coagulantele cu acțiune indirectă

Vitaminele K sunt compuși naturali (*fitomenadiona* — din plante și *menachinona* — produsă de bacteriile grampozitive ale florei intestinale) sau de sinteză (*menadiona*), utilizați în hemoragii determinate de deficitul unor factori ai coagulării sintetizați hepatic sub influența vitaminei K: *protrombina* (II), *proconvertina* (VII), *factorul Christmas* (IX), și *factorul Stuart-Prower* (X).

Vitaminele K acționează precum cofactorii sistemului enzimatic microzomal care catalizează gama-carboxilarea radicalilor glutamici ai glicoproteinelor care devin capabile să lege ioni de calciu și interacționează cu fosfolipidele ce participă la coagulare, activându-le, fapt care conduce în final la transformarea *fibrinogenului* în *fibrină*.

Vitamina K se absoarbe activ în prima porțiune a intestinului subțire, absorbția fiind dependentă de sărurile biliare, se concentrează hepatic și se metabolizează rapid, rezultând derivați glucuronconjuzați, care se elimină prin bilă și urină.

Necesarul zilnic de **vitamine K** pentru un status de coagulare normal este de 35-70 μg .

Indicații: supradozarea anticoagulantelor indirecte în perioada pre- și post-operatorie pentru profilaxia hemoragii or: hemoragii capilare și parenchimatose, hemoragii gastrice intestinale, pulmonare boala acută, purpura trombocitopenică, pseudofili (deficit congenital al factorilor II și VII), la bolnavii cu tuberculoză, tireotoxicoză, insuficiență cardiacă cronică, boală hepatică, în timpul gravidității, la nou-născuți, la pacienții de vârstă înaintată, la întrebuințarea de lungă durată a remediilor chimioterapice, rahitism carențial.

Contraindicații: stări de hipercoagulabilitate: nou-născuți și sugari (*menadionă*).

Reacții adverse: accidente tromboembolice, sclerodermie locală (menadionă); dispnee, dureri toracice, hipotensiune, dureri precordiale sau chiar deces (fitomenadionă), anemie hemolitică, hiperbilirubinemie și icter nuc. ear (hiperbilirubinemie se datorează competiției între pigmentul biliar și menadionă pentru procesul de glucuronidconjugare).

Menadiona prezintă analogul solubil al vitaminei K. Se administrează intern câte 15-30 mg 2-3 ori/zi intramuscular câte 1-2 ml pe parcursul a 3-4 zile, cu repetarea peste 3-4 zile la necesitate.

Fitomenadiona se poate administra intern câte 10-20 mg 3-4 ori/zi sau intramuscular, intravenos 5-40 mg/zi.

Vitamina K în practica stomatologică uneori se administrează cu 2-3 zile înaintea operațiilor în regiunea maxilofacială. Menadiona, de asemenea, posedă proprietăți antiinflamatorii și se folosește local în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, parodontitei.

Antifibrinolitice

Substanțe sintetice sau de proveniență animală cu activitate antienzimatică, care reduc activitatea fibrinolitică a sângelui și țesuturilor.

În unele stări patologice are loc activarea sistemului de fibrinoliză, care nu se limitează cu regiunea trombozei, dar capătă caracter sistemic și foarte periculos. Cele mai probabile cazuri de generalizare a fibrinolizei se consideră a) hiperreactivitatea individuală a sistemului fibrinolitic protector, care reacționează la tromboză cu reacție neadecvată astfel de reacție nu se poate prognoștica din timp, b) eliberarea excesului de lizokinaze tisulare în afectări vaste ale țesutului pulmonar, renal, glandular, pereților venelor, c) septicemia cu eliberarea toxinelor microbiene, enzimelor de tipul streptokinazei. În toate cazurile de fibrinoliză generalizată este indicată terapia urgentă cu inhibitoarele procesului și cu fibrinogen, infuzie de plasmă.

Clasificarea antifibrinoliticeilor

A. Sintetice: acidul aminocaproic, acidul tranexamic, acidul aminometilbenzoic.

B. De origine animală: aprotinină.

Acidul epsilon-aminocaproic este un compus de sinteză, înrudit cu lizina care acționează ca inhibitor al fibrinolizei, deoarece inhibă competitiv activitatea plasminogenului, împiedicând formarea plasminei.

Se indică în hemoragii prin hiperfibrinoliză apărute prin supradozarea medicației fibrinolitice la bolnavi cu ciroză, cancere metastatice, hemopatii maligne în hemoragii care survin în intervenții chirurgicale ginecologice, digestive, ORL, în caz de hematurii, melenă, menometroragii, ca medicație adjuvantă în hemofilii și profilactic, la bolnavi cu aneurisme intracraniene nerupte, traume și intervenții chirurgicale asupra organelor bogate în activatori ai plasminogenului (plămâni, prostată, pancreas, glanda tiroidă etc.); transfuzii masive, hemoragii gastrointestinale, pulmonare, subarahnoidale, ruperea precoce a placentei, moartea intrauterină a fătului, sepsis.

Acidul epsilon-aminocaproic se administrează oral, în doză de 6 g, de 4 ori/zi sau în perfuzie i.v., începând cu o doză de 6 g, administrată în 30 minute, apoi se continuă cu 1 g/oră, până la oprirea hemoragiei.

După administrarea orală, acidul epsilonaminocaproic poate să provoace greață, diaree, amețeli, cefalee, obstrucție nazală.

Administrarea injectabilă intravenoasă rapidă poate fi urmată de bradicardie, hipotensiune, aritmii.

Acidul tranexamic - este un analog al acidului epsilonaminocaproic, cu aceleași proprietăți și indicații, dar cu potență mai mare.

Se administrează oral, în doză de 30 mg/kg de 4 ori/zi.

Aprotinina este un polipeptid care inhibă unele dintre enzimele proteolitice (kalikreina, activatorii plasminogenului, plasmina, tripsina, chimotripsina).

Se administrează profilactic și curativ în hemoragii prin hiperfibrinoliză, pancreatită acută, dermatită buloasă, i.v. lent sau sub formă de perfuzie i.v., inițial 500 000 U K.I. (unități inhibitorie al kalikreinei), apoi 200 000 U K.I. la 6 ore.

Reacții adverse sunt în general, de natură alergică.

Inhibitorii fibrinolizei în practica stomatologică se utilizează pentru stoparea hemoragiilor masive în intervențiile chirurgicale în cavitatea bucală, extracțiile dentare la bolnavii cu hemoragie.

Aprotinina se utilizează în tratamentul proceselor inflamatorii în regiunea maxilofacială, deoarece scade activitatea enzimelor proteolitice și diminuează procesele de alterare.

Aprotinina suplimentar se indică în pancreatită acută, șoc traumatic, sepsis, hemoragii, combustii, pneumonii grave, diverse maiaduri ale articulațiilor.

Indicațiile: hemoragiile gastrointestinale, pulmonare, hemoptizice, boala acută, trombocitopenie, vasculită hemoragică, transfuzie masivă de sânge conservat.

Sărurile de calciu în practica stomatologică se utilizează ca remedii hemostatice, în parodontoză (intern), de asemenea, pentru profilaxia și stoparea hemoragiilor postoperatorii (intravenos).

Sărurile de calciu (clorura și gluconatul) se administrează oral și intravenos.

Contraindicații: tromboză, tromboflebită, ateroscleroză, hiperglicemie.

Reacții adverse: intravenos - bufeuri de căldură, hiperemie, vasodilatație, intramuscular, subcutan - senzație de căldură, infiltrație și chiar necroză tisulară, oral - greață, vomă, gastrită.

Preparatele serotoninei. Se acumulează în trombocite sub formă de granule, cu eliberarea din trombocitele activate, împreună cu ADP și adrenalina și stimulează agregarea plachetară, contribuie la formarea trombinei cu activarea procesului de coagulare, stimulează musculatura netedă vasculară cu vasoconstricție. Produce efect coagulant, agregant plachetar, acțiune vasoconstrictoare cu scăderea permeabilității vasculare.

Indicații: sindrom hemoragic cu diminuarea agregării plachetare (trombocitopenie, trombocitopatie), vasculită hemoragică, boala acută, boala Werlhof, administrarea citostaticeilor, anemie hipo- și aplastică.

Contraindicații: glomerulonefrite acute și cronice, nefroză lupoidă, anurie,

hipertensiune arterială medie și gravă, stări însoțite de hipercoagulare, edem Quincke, astm bronșic

Reacții adverse: intravenos flebite (dureri de-a lungul venelor), greață, dureri abdominale, diaree, disconfort cardiac, hipertensiune arterială, senzație de greutate în cap, deprimarea respirației, oligurie.

Carbazocroma este un compus de sinteză, înrudit cu adrenalina. Împreună cu alți factori trombocitari (ADP adrenalina etc.) stimulează agregarea plachetară, scurtează timpul de sângerare, crește rezistența capilară și scade permeabilitatea capilară

Indicații: hemoragii capilare și parenchimatose, hemoragii gastrointestinale, pulmonare, epistaxis, trombocitopenie și trombocitopatie

Se administrează intramuscular sau subcutan (1,5 mg de 1-3 ori/zi), local sub formă de tamponare îmbibate cu soluție de 0,025%, oral 2,5 mg de 3-6 ori/zi

Rutozida este o substanță care face parte din grupa vitaminelor P. Este indicată în hemoragii retiniene prin fragilitate capilară, apărut la diabetici, aterosclerotici, hipertensivi în doză de 80 mg/zi, administrată oral sau injectabilă i.m.

Troxerutina face parte din grupa vitaminelor P și este indicată în boala varicoasă, în administrare orală, 0,6-2 g/zi

Hemostaticile de origine vegetală

Farmacodinamia Acțiunea se bazează pe componenții activi: taninuri, vitamine (C, P, K), uleiuri eterice, alcaloizi, acizi grași. Stăbilitățile vasculare și micșorează permeabilitatea capilarelor, posedă acțiune antinflamatoare

Indicații: hemoragii gastrointestinale, hemoroidale, hemoragii după intervenții chirurgicale în ORL, urologie, ginecologie, hemoragii capilare în angiopatiile diabetice, epistaxis, hemoragii gingivale, parodontoze etc.

Se utilizează sub formă de infuzii, decocturi, lacturi, extracte.

Hemostaticile locale utilizate în stomatologie

În chirurgia buco-dentară, problemele generate de tulburările de hemostază sunt incluse în 3 categorii.

- defecte vasculare cu scăderea rezistenței capilare,
- alterarea funcției trombocitelor,
- alterarea coagulării

Defectele vasculare sunt asociate cu deficiențe de vitamină C sau terapie prelungită cu glucocorticoizi. În hipovitaminoza C există o tendință la sângerări gingivale datorită fragilității vasculare. Extracția dentară se poate solda cu hemoragie, dar aceasta poate fi controlată prin tamponament compresiv sau sutură. Tratamentul prelungit cu glucocorticoizi poate genera trombocitopenie și o contractilitate inadecvată a vaselor mici. Și în acest caz hemoragia după extracția dentară se corectează prin aceleași proceduri.

Dintre medicamentele care cresc rezistența capilară și micșorează permeabilitatea capilară se pot folosi *Carbazocroma*, *Rutozida*, *Troxerutina*, *Etiamsilatul*

În trombocitopeniile severe de diverse cauze (radioterapie, leucemie etc.) este

necesară o transfuzie cu concentrat trombocitar înaintea unei intervenții chirurgicale stomatologice.

(1) atenție deosebită trebuie acordată manevrelor stomatologice sângerânde la hemofilici. La acești pacienți se evită injectarea unui *anestezic local* care poate genera un hematom profund ce poate amenința căile respiratorii. În aceste cazuri, analgezia se poate face cu *proxidul de azot* (inhalator). Aceasta procedură terapeutică este însă controversată actualmente.

În hemofilia de tip A, o procedură stomatologică sângerândă se face după o transfuzie de concentrat de factor VIII, transfuzie care se repetă după 2 ore, *sange integral proaspăt, plasmă integrală proaspătă, crioprecipitate de gl obulină antihe-mofilică 4*. La aceștia se asociază un *antifibrinolic local* *epsilomaminocaproic* sau *acidul tranexamic*, care reduce necesarul de factor VIII. *Antifibrinolicul* se administrează înainte de intervenție și se continuă după intervenția dentară până când dispare riscul hemoragiei.

În cazul hemofiliei cu deficit de factor IX, se administrează perfuzie cu concentrat de factor IX înainte de intervenție. *Acidul tranexamic* se administrează în doză de 25 mg/kg corp de 3-4 ori pe zi cu 24 ore înainte de intervenție și apoi timp de încă o săptămână după intervenția stomatologică.

Extracția dentară la un pacient sub tratament cu *heparină* se face la 4-6 ore de la administrarea i.v. a heparinei când efectul anticoagulant este minim. Dacă pacientul se află sub perfuzie cu *heparină* înaintea extracției, se administrează *sulfat de protamină* în doză de 1 mg pentru 100 U *heparină*. Tratamentul stomatologic se face în regim de spitalizare, cu monitorizarea timpului de tromboplastină parțial activată.

În cadrul tratamentului cu *anticoagulante orale (acenocumarol)*, orice intervenție dentară sângerândă se face numai după consultarea medicului cardiolog care coordonează tratamentul anticoagulant al pacientului. Se interzice tratamentul anticoagulant pentru 24-48 ore sau se reduce doza. Extracțiile de urgență la pacienții sub tratament cu *anticoagulante orale* se fac dacă timpul Quick nu depășește de 2-2,5 ori valorile normale. Alveola după extracție va fi meșată și suturată. Dacă apare hemoragia, se administrează i.v. *plasmă proaspătă*, iar în cazuri severe, care amenință viața, se administrează și *fitomenadionă*, 10-20 mg.

Hemostaticele cu acțiune locală, în funcție de mecanismul lor de acțiune sunt *vasoconstrictoarele simpatomimetice*, *substanțele astringente*, *agenții mecanici* și *trombina* (tab. 52).

Simpatomimeticele utilizate local în scop hemostatic sunt reprezentate prin *epinefrină* și *norepinefrină*, care aplicate pe suprafețe sângerânde în soluție 1% - 1:100 (OX), au efecte vasoconstrictoare urmare a acționării receptorilor α la nivelul mușchiului neted vascular arterial. Consecutiv, se poate realiza oprirea hemoragiilor sau controlul hemoragiei capilare în cazul extracțiilor dentare. Tot pentru acțiunea vasoconstrictoare se asociază anestezicele locale în scopul prevenirii sau diminuării posibilităților hemoragii apărute în timpul manevrelor stomatologice de extracție.

Astringentele sunt substanțe care, aplicate local, realizează hemostaza prin precipitarea proteinelor. Sunt reprezentate prin *săruri ale metalelor grele*, elorarea

de zinc, sulfatul de aluminiu, clorura ferică (soluție 5-20% poate opri micile hemoragii după extracțiile dentare)

În sângerările medii, când intervenția chirurgicală nu este recomandată sau când zona hemoragică este întinsă, se utilizează *fibrină bureți de gelatină* și *celuloză oxidată*

Fibrina umană sub formă de *film* sau *burete*, de obicei îmbibată în soluție de trombină, aplicată pe suprafețele sângerânde, acționează ca o matrice fibrilară care favorizează coagularea sângelui.

Bureții de gelatină aplicați pe suprafața sângerândă, ca atare sau îmbibați în soluție de trombină, absorb sângele și favorizează coagularea. Se resorb în 3-5 săptămâni. În prezența infecției trebuie îndepărtați după instalarea efectului hemostatic.

Celuloza oxidată, aplicată local sub formă uscată, are acțiune hemostatică. Se îndepărtează după 1-2 zile de la realizarea hemostazei sau poate rămâne pe loc absorbându-se în câteva zile.

Ambele preparate interferează cu procesul de regenerare a osului, de aceea nu trebuie folosite în hemoragiile ce însoțesc fracturile.

Trombina, component natural al procesului de coagulare, aplicată local sub formă de pulbere sau soluție (100-2000 u/ml), ca atare sau îmbibată în bureți de gelatină sau fibrină, realizează hemostaza în cazul sângerărilor din vase mici (ex. în cazul intervențiilor dentare). Trombina este inactivată în mediul acid.

Tabelul 52

Medicamente și preparate biologice folosite ca hemostatice locale

Acțiune vasoconstrictoare: epinefrină, norepinefrină

Acțiune astringentă: clorură de zinc, clorură feroasă, sulfat de aluminiu

Matrice pentru coagularea locală: fibrină (bureți și film), bureți de gelatină, celuloză oxidată

Activitate tromboplastinică și trombinică: tromboplastină, trombină

În hemoragiile postextracționale de cauză necunoscută, sutura plăgii după extracție poate interrompe sângerarea. În unele cazuri, în alveolă se introduc hemostatice locale, precum sunt celuloză regenerată oxidată, gelatină (Gelaspon®), sau fibrină (bureți, pudră) care formează o rețea ce activează coagularea. Celuloza oxidată, aplicată sub formă uscată, devine în contact cu sângele o masă brună și adezivă, formând un cheag din săruri ale acidului polianhidroglicuronic și hemoglobină. În plus, prin fibrele conținute întărește rețeaua de fibrină. După 1-2 zile, masa coagulată devine gelatinosă și se poate detașa. Se mai pot administra hemostatice care cresc rezistența peretelui capilar, cum ar fi carbazocromul, în doză de 1,5 mg, cu 3-4 ore înainte de intervenție și se continuă 2-3 zile postoperator sau etamsilat, 250-500 mg zi, timp de 3-4 zile (tab. 53).

Local pentru oprirea hemoragiilor capilare se pot utiliza remedii astringente și cauterizante: apa oxigenată, permanganatul de potasiu, soluție alcoolică de iod, verdele de brilliant ș.a.

Preparatele care influențează procesele hemostatice și fibrinolitice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Heparină Heparinum	Flacoane (fiole), câte 1 ml, 2 ml și 5 ml (în 1 ml - 5000 UA) Flacoane (fiole), câte 1 ml și 4 ml (în 1 ml - 25000 UA) Tub-seringi, câte 0,2 ml (în 1 ml - 25000 UA) Unguent (gel), câte 25,0, 30,0, 50,0 și 100,0 (în 1,0 - 100 UA, 200 UA, 300 UA, 600 UA, 1000 UA și 2400 UA heparină).	Doza individuală. Intravenos (i.m., s.c.) fiecare 4 ore Se aplică pe porțiunile afectate ale pielii, 1-3 ori pe zi
2	Nadroparină Nadroparinum	Seringi, câte 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,8 ml și 1 ml (în 1 ml - 25000 UA).	Subcutanat în regiunea peretelui abdominal, a nivelu centurii, câte 0,3 ml o dată în zi.
3	Clopidogrel Clopidogrelum	Comprimate, câte 0,075 g.	Câte 1 comprimat o dată în zi (independent de alimentare).
4	Bisumacetat de etil Ethylis bisumacetat	Comprimate, câte 0,05 g, 0,1 și 0,3 g.	Câte 1-2 comprimate în zi (sub controlul factorilor de coagulare).
5	Fenindionă Phenindionum	Comprimate, câte 0,01 g	Câte 1-2 comprimate în zi (sub controlul factorilor de coagulare a sângelui).
6	Streptochinază Streptokinasaum	Flacoane, câte 250000, 750000 și 1500000 UI substanță uscată.	Înainte de utilizare se dizolvă în 10-150 ml soluție izotonică de glucoză sau de orară de sodiu. Intravenos, prin perfuzie.
7	Fibrinolizină Fibrinolysinum	Flacoane, câte 10000, 20000, 30000 și 40000 substanță uscată.	Înainte de utilizare se dizolvă în 100 - 400 ml soluție izotonică de clorură sodică. Intravenos, prin perfuzie
8.	Acid aminocaproic Acidum aminocaproicum	Flacoane cu soluție 5%, câte 100 ml Pulbere (granule), câte 1,5 și 60,0 g	Perfuzie intravenoasă până la 100 ml. Câte 2,0-3,0 g, de 3-5 ori pe zi, dizolvând în apă injectabilă
9	Etamsilat Etamsylatum	Comprimate, câte 0,25 g. Fiola, soluție 12,5% câte 2 ml	Câte 1-2 comprimate de 3 ori pe zi (până la 8 comprimate pe zi). Intravenos (intramuscular), câte 2-4 ml

10.	Trombina Thrombinum	Flacoane cu conținut de trombină 125 LA	Se utilizează numai local. (Se dizolvă în 10 ml soluție zotonică de NaCl sau se utilizează pulberea).
11	Menadionă Menadionum (Vikasolum)	Comprimate, câte 0,01 și 0,015 g. Firole, soluție 1% câte 1 ml	Câte 1 comprimat intern 1-2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-1,5 ml o dată pe zi.
12.	Fibrinogen Fibrinogenum	Flacoane, câte 1,0 și 2,0 g de sub- stanță uscată.	În perfuzie intravenoasă. Înainte de utilizare se dizo- vă în apă injectabilă (can- titatea de apă se indică pe etichetă).
13.	Protamină sulfat Protamini sulfas	Firole, soluție 1% câte 5 ml	Intravenos lent, câte 5-10 ml (până la 30 m. în zi sub con- trolul coagulării sângelui)

Capitolul X. VITAMINELE

Vitaminele sunt factori indispensabili alimentari de origine organică, prezente în produsele alimentare în cantități minime, nu servesc în calitate de material plastic sau sursă de energie, dar participă în reglarea proceselor biochimice și fiziologice. Se comportă ca niște biocatalizatori.

Vitaminoidele sunt factori biochimici alimentari neesențiali, care sunt asemănători cu vitaminele după acțiunea fiziologică, însă la deficitul lor nu se observă evoluția modificărilor patologice (hipo- și avitaminoze).

Vitaminoterapia. Se disting următoarele forme de vitaminoterapie:

1. **Terapie de substituție** — tratamentul hipo- și avitaminozelor
2. **Terapie de adaptare** — stimularea reacțiilor de adaptare a organismului uman
3. **Terapia unor afecțiuni necarențiale** — utilizarea preparatelor vitaminice pentru tratamentul afecțiunilor, care nu se referă la hipo- sau avitaminoze.

Vitaminele se folosesc pe larg în tratamentul diverselor maladii. În unele cazuri ele se administrează în calitate de preparate de bază (în avitaminoze și hipovitaminoze), în altele — ele constituie o parte componentă a tratamentului complex. Este important rolul vitaminelor în reducerea sau înlăturarea efectelor adverse a unui șir de antibiotice și alte chimioterapice, în mărirea reactivității imunologice a organismului. O mare însemnătate are interacțiunea lor cu hormoni, acțiunea antitoxică marcată (tab. 54).

Vitaminele sunt una din grupele de medicamente cele mai des folosite de către stomatologi. Carența de vitamine se manifestă frecvent din partea cavității bucale prin dereglări ale troficii mucoasei bucale, degradarea țesuturilor paradontale etc. Desemnate simptomele timpurii ale hipovitaminozelor sunt stomatitele, gingivitele, glositele, ce necesită ca medicul stomatolog să cunoască acțiunea fiziologică și curativă a vitaminelor și preparatelor vitaminice, manifestările clinice ale insuficienței lor în alimentație, indicațiile și contraindicațiile pentru administrare.

În practica stomatologică preparatele vitaminice se utilizează pe larg în tratamentul bolilor mucoasei orale (gingivită, stomatită, hipercheratoză, leucoplachie, lichen rubor plan, eritem exudativ polimorf etc.), buzelor (cheilite), țesuturilor dentare dure (hiperestezie, carie dentară generalizată), parodonțiului (parodontită) etc.

În unele cazuri la utilizarea excesivă a vitaminelor (mai ales, celor liposolubile) pot evolua hipervitaminozele.

Clasificarea vitaminelor (preparatelor vitaminice)

Denumirea vitaminelor		
<i>Alfabetică</i>	<i>Rațională și preparatele</i>	<i>După acțiunea specifică</i>
1	2	3
Hidrosolubile		
Vitamina B ₁	Tiamină, fosfor amină, cocarboxilază	Antineurotică
Vitamina B ₂	Riboflavină, flavinal	Previne ariboflavinoza
Vitamina B ₃ (PP)	Acid nicotinic, nicotinamidă	Antipelagrică
Vitamina B ₅	Acid pantotenic, pantotenat de calciu	Antidermică
Vitamina B ₆	Piridoxină, piridoxalfosfăr	Participă în temel la reglarea metabolismului proteic
Vitamina B ₁₂	Cianocobalamină, oxicobalamină, cobamid	Antianemică
Vitamina B ₉	Acid folic	Antianemică
Vitamina C	Acid ascorbic	Antiscorbutică
Liposolubile		
Vitamina A	Retinol, retinol acetat, retinol palmitat	Antixeroftalmică
Vitamina D	Calciferol (ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, dihidrotahisterol)	Antirahitică
Vitamina E	Tocoferol acetat	Antioxidantă, reglează fertilitatea
Vitamina K	Filochinone (fitomenadionă, menadionă, menadiol sodiu acetat)	Antihemoragică
Vitaminoide		
Vitamina B ₇	Cofază	Factor lipotrop
Vitamina B ₈	Inozitol	Participă la reglarea metabolismului
Vitamina B ₁₁	Acid orotic, orotat de potasiu	Participă la reglarea metabolismului proteic
Vitamina B ₁₃	Acid pangamic, pangamat de calciu	Contribuie la asimilarea oxigenului de către țesuturi
Vitamina H	Biotină	Antiseborică
Vitamina H	Acid paraaminobenzoic	Vitamina ce asigură pigmentarea
Vitamina P	Polifenoli (bioflavonoidi)	Reglează permeabilitatea vasculară
Vitamina U	S-metilmetionină (clorură de metilmethionin sau foniu)	Factor antiulceros
Vitamina N	Acid lipic	Lipotropă

Preparate vitaminice complexe (tab. 55):

1. Preparate polivitaminice:

a) ce conțin preparate vitaminice hidrosolubile: Ascorutin[®], Tetravit[®], Vitergin[®], Neuromultivit[®], Votalex[®], Covim[®], Luviplex[®] ș.a.,

b) ce conțin preparate vitaminice liposolubile: Aevit[®], Seven[®] ș.a.,

c) ce conțin preparate vitaminice hidro- și liposolubile: Vitacutrol[®], Revit[®], Multitabs E[®], Vitanova[®], Hepavit[®], Lecovit[®] ș.a.

2. Preparatele polivitaminice cu macroelemente (Ca, K, Mg, P): Beviplex[®], Beroca Ca+Mg[®], Picovit[®], Multibionta Ca și Mg[®], Revitasport Mg[®] ș.a.

3. Preparatele polivitaminice cu microelemente: Multitabs I și K[®], Fenuis[®], Triovit[®], Vitrum Iair[®], Strestabs cu Fe, Zn[®], Vitrum circus[®], Vitrum superstres[®] ș.a.

4. Preparatele polivitaminice cu macro- și microelemente: Biovital[®], Vitrum[®], Vitrum Plus[®], Duovit, Materna[®], Megavit[®], Nova vita[®], Nutrisan[®], Oligovit[®], Pregnavit[®], Centrum[®], Iunicap M, T[®] ș.a.

Tabelul 55

Clasificarea vitaminelor (după efectul profilactico-curativ)

Nr. d/o	Grupul după efectul profilactico-curativ	Vitaminile
1	Vitaminele ce influențează reactivitatea organismului - reglează starea funcțională a sistemului nervos central, metabolismului și trofica țesuturilor	B ₁ , B ₂ , PP, B ₆ , B ₁₂ , B ₁₅ , A, C
2	Vitaminele ce protejează mucoasele și țesuturile cutanate reglează metabolismul și trofica, contribuie la regenerarea mucoasei or, ampuiează proprietățile protectoare a epidermii	B ₁ , B ₂ , PP, B ₆ , A, E, biotina (H)
3	Vitaminele cu acțiune antitoxică și antineoplazică - măresc rezistența organismului la infecții, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoză, detoxifierea toxinelor, înlătură hipoxia	Vitaminele grupului B, A, C
4	Vitaminele ce influențează hemopoieza și coagulabilitatea sângelui	B ₁₂ , B ₂ , B ₆ , C, P, K, A, PP
5	Vitaminele ce reglează viziunea - adaptarea în întuneric, măresc acuitatea văzului, măresc câmpul cunoscător	A, C, E, B ₂
6	Vitaminele ce influențează metabolismul în țesutul osos și dentar - contribuie la formarea matricei proteice și depozitarea Ca în oase și țesuturile dure ale dinților	C, D, E, B ₂ , B ₆

10.1. Vitamine hidrosolubile

Tiamina (vitamina B₁)

Tiamina se găsește atât în alimente vegetale (semințe, fructe), cât și animale (lapte, carne de porc, pește). Temperaturile ridicate (în jurul a 100°C) o distrug parțial. Necesarul zilnic la adult este de 1-1,5 mg. Copii, gravidele, femeile ce alăptează, ca și creșterea aportului glucidic în dietă impun un supliment de tiamină.

Farmacodinamie. În farmacodinamia tiaminei se pot evidenția trei efecte principale:

1. **Acțiune cardi tonică.** Tiamina dilată vasele coronare (prin intermediul adenozinei) ameliorează trofica și activitatea contractilă a miocardului.
2. **Acțiune neurotr opă.** Tiamina favorizează acumularea acetilcolinei, ce determină propagarea impulsurilor nervoase. Reducerea conținutului produselor neuroxide contribuie la abolirea sindromului algic.
3. **Acțiune hipoglicemică.** Tiamina îmbunătățește utilizarea glucozei, fiind sinergică însușinei.

Mecanismul de acțiune. Tiamina intră în componența cocarboxilazei — cofactor care reglează utilizarea glucozei, oxidarea cetoacidizilor, care înăltură acidoza. Tiamina activează, de asemenea, ciclul pentozofosfat, contribuie la sinteza coenzimelor — nicotinamid ce, acetilcolinei, acidizilor nucleici, AMP lui adenozinei etc.

Tiamina se *absorb e* activ prin mucoasa intestinală. Este transformată enzimatic, parțial în mucoasa intestinală, parțial în ficat, în tiaminepirotosfat (TPP) sau cocarboxilază — formă activă.

Cocarboxilaza intervine în metabolismul glucidic în transmisi a nervoasă axonală (tiamina este implicată în funcția canalelor de sodiu) și neuromusculară (mădulează sensibilitatea receptorului colinergic nicotinic). Vitamina B₁ poate avea rol în proflaxia cariei dentare. Deficitul ei produce hemoragii intrapulpare, cariile smalțului și dentinei.

Deficitul marcat și prelungit de vitamina B₁ determină un tablou clinic caracteristic, denumit beriberi, constând în *fenomene nervoase* (nevr ite periferice, slăbiciune musculară, fenomene de encefalopatie — sindrom Wernike, sindrom Korsakoff), *fenomene cardiovasculare* (cardiomegalie, tahicardie, tendință de hipotensiune, edeme), *fenomene digestive* (inapetență atonică intestinală, constipație). Pot apărea și *manifestări orale*: dereglări trofice ale mucoasei, hiperestezia mucoasei bucale și limbii, arsuri la n velul limbii, diminuarea simțului gustativ. Tiamina joacă un rol important în realizarea sindromului algic.

Este cunoscut, că durerea prelungită și intensă duce la modificarea metabolismului în organism și este însoțită de micșorarea conținutului de vitaminele C și B₁. Se consideră ca vitamina B₁ diminuează senzația de durere. În legătură cu aceasta, tiamina este recomandată în tratamentul complex al nevralgiei nervului trigemen, al șocului de durere (în stomatologie chirurgicală). Alară de aceasta, vitamina B₁ este indicată pentru proflaxia cariei multiple, întrucât există ipoteza, că carența de vitamina B₁ în țesuturi duce la acumularea acidizilor piruvici și lactic (acidoza piruvică), iar aceasta produce spavirea proteolizei în țesutul dentar și apariția cariei.

Indicații

1. Hipo- și avitaminoza vitaminei B₁.
2. Maladii și traume ale sistemului nervos și periferic (polinevrite, nevralgii de trigemen și facial, traume craniocerebrale).
3. Maladii cardiace (d strotia miocardului, insuficiența coronară, aritmii).
4. Diabet zaharat.
5. Ulc er gastroduodenal.
6. Alveolite.
7. Cariu dentare.

Efecte adverse

- a) Reacții alergice (prurit, urticarie, edem Quincke, accese de astm bronșic, șoc anafilactic, hemoragii intestinale)
- b) În cazul administrării intravenoase rapide - colaps, inhibiția SNC și respirației
- c) Dozele mari de preparat deprimă activitatea enzimelor hepatice

Riboflavina (vitamina B₂)

Riboflavina se găsește în lapte și derivate, viscere albe, legume verzi.

Se absoarbe prin mecanism activ în intestinul subțire. În organism este transformată inițial în riboflavină fosfat (flavin mononucleotid - FMN), apoi în flavin adenin-dinucleotid (FAD), formă sub care participă în numeroase reacții de oxidoreducere, inclusiv cele de la nivel mitochondrial. Este în mare parte metabolizată în organism. Se elimină ca atare sau ca metabolizi.

Necesarul zilnic la adult este de 1,5-1,7 mg/zi.

Farmacodinamie.

- 1. Mărește rezistența organismului față de hipoxie
- 2. Amplică creșterea și regenerarea analizatorului optic
- 3. Stimulează sinteza hemoglobinei.

Mecanismul de acțiune. Fostorilându-se în țesuturi, riboflavina intră în componența enzimelor flavonice, care stimulează enzimele oxidoreductoare în organismul uman și, ca rezultat, activează respirația tisulară și procesele anabolizante (activează metabolismul proteic, glucidic, lipidic și energetic).

Deficitul de vitamină B₂ (prin aport insuficient sau favorizat de alcoolismul cronic) determină manifestări la nivelul buzelor, limbii, ochilor și pielii. Stomatita angulară (cheiloză) apare precoce. Buzele încep să se descuameze. Apar fisuri și ulcerări dureroase la colțurile gurii. Apare de asemenea, glosită - limba devine purpurică, iar contactul cu alimentele și lichidele determină durere sau senzație de arsură. Mai pot apărea dermatită seborică, vascularizație corneeană, anemie. Administrarea riboflavinei ca atare sau ca pirivastat, oral câte 5-10 mg/zi duce la remiterea simptomatologiei. În situații severe se poate administra și perenteral, intramuscular sau intravenos până la 40-50 mg/zi.

Vitamina B₂ stimulează activ procesele regenerative, datorită cărora se utilizează în mai adânc mucoasa bucală însoțite de procesele inflamatorii (stomatită, cheilită angulară, cheilită eczematואă, glosită etc.)

Indicații:

- 1. Hipo- și avitaminoza vitaminei B₂
- 2. Afecțiuni oftalmice: conjunctivite, irite, cheratite, hemeralopie (agravarea vederii crepusculare).
- 3. Maladii cutanate: cicatrizarea trenantă a plăgilor, ulcere, fisuri cutanate etc.
- 4. Maladii infecțioase (în perioada reconvalescenței)
- 5. Boala actinică
- 6. Astenie.
- 7. Stomatită, stomatită angulară, cheilită eczematואă, glosită etc.

Efecte adverse practic nu se constată.

Acidul pantotemic (vitamina B₅)

Această vitamină ca atare sau sub formă de pantotenat de calciu, face parte din grupul vitaminelor hidrosolubile, fiind larg răspândită în diverse alimente, de unde provine și numele său. Ea nu este sintetizată în organism, fiind introdusă în organism odată cu alimentele sub formă de coenzima A, prezentă în alimintele vegetale și animale.

Necesarul zilnic este de 4-10 mg. Nu s-au descris deficiente spontane la om.

Farmacocinetica. Vitamina, sub formă de coenzimă A, este hidrolizată la nivel intestinal, se absoarbe, iar în țesuturi se transformă în doi factori enzimatici: coenzima A și fosfopanteteina (grupul prostetic al ACP, acid-carrier protein). Se elimină renal.

Farmacodinamie. Acidul pantotemic își exercită rolul prin intermediul coenzimei A și ACP (acid-carrier protein), participând ca un cofactor al unor enzime implicate în transferul unor grupări acetil în metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor, porfirinelor.

Astfel, el joacă un rol important în ciclul Krebs, pentru sinteza extramitocondrială a acizilor grași, pentru sinteza hidroximetil glutari, coenzime A (HMG-CoA), precursorul colesterolului, pentru sinteza acetilcolinei, pentru sinteza hormonilor steroizi, pentru sinteza hemoglobinei, manifestă acțiune de detoxifiere.

Carența acidului pantotemic este rar întâlnită. Atunci când apare este însoțită de astenie, cefalee, acroparestezii, furnicături, senzație de arsură la nivelul membrelor, greață, vomă, dureri epigastrice.

Indicații. policarențe ale vit. B₅, hepatite cronice, colite, polinevrite, nevrită diabetică, nevrită nervilor trigemen și facial, sindromul picioarelor arzând (burning feet). Dexpantenolul, alcoolul acestei compus, se indică pentru a evita albirea și căderea părului, pentru regenerarea epitelului căilor respiratorii și pentru cicatrizarea plăgilor.

În practica stomatologică se utilizează (parenteral) în glosite micotice, cheilite, glosite, herpesul bucal și labial, stomatite, lichen rubor plan, carie și parodontoză. De asemenea, poate fi benefică aplicarea locală sub formă de ape de gură în herpesul bucal sau sau sub formă de aerosol în rinite.

Terapia cu acidul pantotemic nu prezintă reacții nedorite.

Piridoxină clorhidrat (vitamina B₆, adermină)

În natură, vitamina B₆ se găsește în trei forme: piridoxină, piridoxal și piridoxamină. Cele trei forme au același profil biologic. Vitamina B₆ este larg răspândită în organismele vegetale și animale. În organismele vegetale predomină piridoxina, iar în cele animale piridoxalul și piridoxamina. Flora intestinală umană sintetizează, de asemenea, vitamina B₆.

Această vitamină este prezentă în carne (vită, porc, pui, pește), ficat, drojdie de bere, cereale integrale, polen, gălbenuș de ou, nuci, soia, legume verzi. Prelucrarea alimentelor (fierbere, prăjire, conservare, rafinare) duce la pierderi importante de vitamină B₆.

Necesarul zilnic pentru vitamina B₆ este: bărbați 1,7-2,0 mg, femei 1,5-1,6 mg, femei însărcinate 2,2 mg, femei care alăptează 2,1 mg.

Farmacodinamie. În citoplasma celulară piridoxalul și piridoxamina sunt fosforilate sub acțiunea piridoxal-kinazei, formând piridoxalfosfatul (PI P) sau co-decarboxilaza și piridoxaminfosfatul (PMP). Cele două forme au un rol de coenzime, participând la procesele metabolice, în care sunt implicate proteinele, glucidele, lipidele. Rolul principal al vitaminei B₆ este în metabolismul aminoacizilor și substanțelor proteice, cum ar fi metabolismul triptofanului, aminoacizilor cu sulf și hidroxi-aminoacizilor, ea participând la reacții de transaminare, decarboxilare, racemizare. Prin aceste reacții vitamina B₆ participă la formarea acidului γ -aminobutiric (GABA), fapt ce explică efectul sedativ nepronunțat, participă la formarea histamininei, serotonininei, dopaminei; acidului 5,10-metil-entetrahidrofolic, este implicată în biosinteza hemului, fapt ce explică efectul benefic al acestei vitamine în unele forme de anemie; este factor de creștere pentru microorganisme și intervine în dezvoltarea celulelor tumorale, intervine în metabolismul lizinei, hidroxilizinei, care sunt incorporate în tropoelastină și tropocolagenul; un deficit al acestei vitamine putând duce la aliterarea matricei osoase intervine în metabolismul homocisteinei, diminuând concentrația plasmatică a acesteia, ar putea reduce efectul nuclear al glucocorticoizilor și s-ar opune agregării plachetare (PLP); are o acțiune ușor anticoagulantă (în doze mari).

Efectele:

1. Exerciță acțiune motrop pozitivă și cronotrop negativă (în special pe fondul insuficienței cardiace)
2. Activează secreția și eliminarea bilei, intensifică gliconeogeneza, funcția proteogenetică și de detoxifiere a ficatului,
3. Stimulează leucopoieza și eritropoieza (în bolile, care afectează seria eritroblastică).
4. Mășorează conținutul colesterolului în serul sanguin
5. Menține funcționarea proceselor biochimice și fiziologice ale sistemului nervos central și periferic, întrucât participă în reglarea metabolismului multor mediatori

Deficitul de vitamina B₆ se întâlnește rareori, datorită distribuției largi a vitaminelor B₆ în produsele alimentare, dar atunci când apare, se caracterizează prin leziuni oculare, nazale și bucale (stomatită și glosită). Glosita prin deficit de vitamina B₆ se caracterizează prin limba cu mucoasă subțiată, netedă, purpurică, ușor edematiată, dureroasă. De asemenea, în carență pot evolua convulsii, afectarea pielii (dermatită seborică), anemie scăderea reactivității imunobiologice. Deficitul de vitamina B₆ poate fi provocat de administrarea preparatelor antituberculoase din grupa hidrazidelor acidului izonicotinic, capabile să inhibe sinteza piridoxalfosfatului. Estrogenii pot produce deficit de vitamina B₆, la femei 50% din femeile ce administrează contraceptive orale conținând estrogeni, prezintă un asemenea deficit vitaminic, care poate fi preîntâmpinat prin administrarea zilnică a unei doze de 20 mg de piridoxină.

Carențe de vitamină B₆ au fost observate în anumite situații, în care este necesară instituirea unei terapii cu vitamină: pelagră, insuficiență renală (este inhibată piridoxal-kinaza); alcoolici, femei gravide; boli genetice; uroză, sindrom de mal-

absorbție administrarea unor medicamente cum ar fi ciclosetina, hidralazinele, penicilamina

De aceea, vitamina B₆ poate fi prescrisă într-o serie de afecțiuni cum ar fi pelagra (în asociere cu vitaminele B₁₂, B₉ și PP), anemii hipocrome microcitare, afecțiuni cardiovasculare (infarct, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, ateroscleroză), afecțiuni cutanate și mucoase (dermatite, acnee, eczeme), afecțiuni neurologice și psihice (depresii, insomnii, epilepsie, encefalită, astenie, paraplegie spinală, nevrite polinevrite), hiperhomocistemie, hiperoxalurie, infecții, refacerea florei intestinale după administrarea antibioticelor cu spectru larg, sarcină, vărsături din sarcină, astm bronșic, hepatită acută și cronică, diabet zaharat, sindrom premenstrual, boala Alzheimer, miocardiodistrofie, insuficiență cardiacă

În practica stomatologică, piridoxina este indicată în nevralgiile și nevrita nervului trigemen, glosalgie, gingivită, stomatită, cheilită, glosită descuamativă, leuhen rubor plan, parodontoză (mai ales pe fondul de ulcer gastric, hepatită cronică, antibioterapie etc.) pentru stimularea procesului de regenerare în alte 5 ulcere, care timp îndelungat nu se cicatrizează, în terapia complexă a cancerelor multiple

Îtrebuie evitată administrarea vitaminei B₆ la pacienți sub tratament cu levodopa, întrucât piridoxina favorizează decarboxilarea periferică a Dopei, diminuându-i astfel eficacitatea.

Reacții adverse: pot provoca reacții alergice. La supradozare sunt posibile vertijii, convulsii, dermatite. Hipervitaminoza B₆ contribuie la manifestarea hipovitaminozei PP

Acidul nicotinic și nicotinamida (vitamina PP)

Cunoscute sub numele de vitamina PP sunt active în organism sub formă de NAD (nicotinamid adenin dinucleotid) și NADP (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) cu funcție de coenzime în reacțiile biologice de oxidoreducere (în deosebi la nivelul mitocondrial). Este sintetizată de plante și microorganisme. Cea mai mare cantitate se conține în ficat, carne, rinichi animale ori legume, cereale, drojdia (levuri). În organismul uman se sintetizează din triptofan (aminoacid esențial). Necesarul zilnic la adult este de 15-20 mg, acesta fiind acoperit în parte din alimente (10-12 mg), restul din sinteza în organism a acidului nicotinic din triptofan

Acidul nicotinic participă la reglarea metabolismului glucidic, proteic, lipidic, funcției encefalice, sistemelor cardiovascular, digestiv, sanguin etc. Acidul nicotinic inhibă lipoliza în țesutul adipos, diminuând nivelul de colesterol și acizi grași liberi. El produce dilatarea arteriolelor și capilarelor patului vascular (mai ales jumătatea superioară a torsului), contribuind la amplificarea circulației colaterale și îmbunătățirea metabolismului în miocard. La administrarea vitaminei PP pe stomacul gol, are loc hiperemia feței, gâtului, pieptului datorită vasodilatației apare senzația de prurit și înțepături. Acest efect se păstrează circa 2 ore. În doze mari vitamina PP poate produce vasoconstricție.

Deficiența de vitamină PP determină un sindrom clinic denumit pelagră (*pell* = piele, *agra* = rău = aspru) caracterizat prin erupție eritematoasă cutanată pe fața dorsală a mâinii, glosită și stomatită. Simptomele de la nivelul cavității bucale sunt

constante, marcate și supărătoare senzație de arsură în întreaga cavitate bucală, buzele și limba atât marginile, cât și fața ei dorsală, devin roșii și umflate. Ulterior se succede proliferare, hipertrofic, atrofic și dispariția papilelor. Pe suprafața limbii pot apare ulcerări adânci. La nivelul gingivilor apare degenerarea și descuamarea epitelului, ceea ce favorizează infecția și inflamația. Se produce hipertrofia glandelor salivare cu hipersecreție. În stadiile avansate, pelagra se caracterizează clasic prin așa numiți „trei D” – dermatită, diaree, demență. Administrarea preparatelor de vitamină PP (acidul nicotinic sau nicotinamidă) oral sau parenteral, 100 mg de 2-3 ori/zi corectează rapid manifestările clinice ale deficitului. În afară de ulizarea în pelagră și manifestările ei bucale, vitamina PP se folosește cu rezultate bune în tratamentul stomatitelor, anginei Vincent, glositelor, aftelor, parodontozelor cu pioree, gingivitelor, glosalgiei, lichenului rubor plan, lupusului eritematos sistemic, nevrite, nervului facial, afectărilor eroziv-ulceroase ale mucoasei care decurg faze (mai ales, pe fondalul bolilor gastrice, hepatice), eritemului polimorf exudativ, afectărilor micotice bucale, cariei multiple (în carența vitaminei PP se deregulează oxidarea acidului lactic, ce are importanță pentru procesul de demineralizare a dinților) etc.

Acidul nicotinic mai este indicat în afecțiuni hepatice, spasmul vaselor periferice, ateroscleroză, ulcer gastroduodenal, enterite, colite, angor pectoral, profilaxia și tratamentul trombozei.

Acidul nicotinic:

- 1 Mărește aprovizionarea miocardului cu oxigen, din contul ameliorării microcirculației, activării metabolismului energetic și glucidic.
- 2 Dilată vasele periferice, scade tensiunea arterială.
- 3 Mărește secreția bilei, sinteza proteinelor, stimulează glicogeneza, funcția de detoxifiere a ficatului.
- 4 Activează fibrinoliza și posedă acțiune antiagregantă.
- 5 Exerciță acțiune hipolipidemică și scade conținutul de colesterol.
- 6 Acțiune hipoglicemică.
- 7 Sporește producția de tiroxină, stimulează eliminarea hormonilor din cortexul suprarenalelor.

Efecte adverse. Hiperemia feței și părții superioare a corpului, senzație de arsură și junghi, prurit, vertij, bufeuri de căldură. În caz de supradoze infiltrat adiposă a ficatului.

Cianocobalamina (vitamină B₁₂)

Vitamină B₁₂, cianocobalamina și hidroxicobalamina au structuri asemănătoare hemoglobinei, anume conțin un macroinel porfirinic centrat pe un atom de cobalt (în locul fierului din hemoglobină), o grupare adenozinică și una cian pentru cianocobalamina, respectiv hidroxi pentru hidroxicobalamina.

Vitaminele B₁₂ se găsesc în produse animale, în special în ficat, rinichi, ouă, dar și în lapte și derivate. Necesarul zilnic la adultul normal este de 2-3 mg. În organismul uman se sintetizează de microflora intestinală, cumulează în cantități mari în ficat, rinichi.

Absorbția vitaminei B₁₂ este condiționată de legarea de un factor glicoproteic secretat de celulele parietale din mucoasa gastrică - *factor intrinsec* (cattle Complex) vitamină (factor extrinsec). Factor intrinsec se absoarbe la nivelul ileonului printr-un mecanism activ. În sânge vitamina B₁₂ este legată de o betaglobulină, care o distribuie tisular, mai ales, hepatic.

Vitamina B₁₂ intervine în momentele cheie ale metabolismului intermediar

- funcționează drept coenzimă în conversia metilmalonil CoA în succinil CoA participând astfel în metabolismul lipidelor și hidrocarburaților
- participă la biosinteza metioninei a bazelor azotate a deoxiribonucleotidelor și în sinteza proteinelor sistemului microzomial

Formele coenzime ale cianocobalaminei participă la

1. Transmitere procesele de oxidoreducere sinteza proteinelor și acizilor nucleici formarea metioninei colinei acidului folinic etc
2. Reglarea procesului de hematopoieză.
3. Formarea celulelor epiteliale
4. Asigurarea funcționării sistemului nervos
5. Stimularea proceselor de regenerare și creștere
6. Formarea grăsimilor în organismul care crește iar la adulți utilizarea lor

Deficitul de vitamină B₁₂ cel mai des apare secundar lipsei factorului intrinsec (gastrectomie gastrită atrofică etc.) determină tulburări în hematopoieză - anemie megaloblastică (pernickoasă) afectarea sintezei de metină - leziuni neurologice caracteristice astenie generală leziuni digestive - în deosebi manifestări orale (initial uscăciune și arsuri la nivelul limbii urmate de glossită cu limbă roșie foarte dureroasă), atrofia papilor cu filiforme și fungiforme apoi a celor circumvalate, cu pierderea gustului, pot fi afectări roșii aprinse și dureroase pe mucoasa obrazelor

Indicații Anemia megaloblastică, maladii a sistemului nervos central și periferic afecțiuni hepatice (hepatite cronice ciroză), boala netonică, maladii infecțioase distruge la copii afecțiuni ale tractului gastrointestinal tireotoxicoză

În practica stomatologică cianocobalamina se folosește în tratamentul complex al parodontitei stomatitelor lichenului rubor pan glosalgiei nevralgiei nervului trigemen. Se administrează intramuscular (subcutan) câte 50-100 mcg (în forme grave de anemie - până la 500 mcg) cu interval de 1-2 zile

Reacții adverse reacții alergice excitație nervoasă, tahicardie activarea coagulării sanguine, hipokaliemie.

Vitamina B₁₂ nu trebuie administrată la cei cu tumori, fiindcă poate favoriza evoluția acestora prin creșterea sintezei de ADN

Acidul ascorbic (vitamina C)

Este cea mai răspândită vitamină în natură. Este o vitamină hidrosolubilă numită și vitamină antiscorbatică. Ea există sub trei forme: forma redusă - acidul ascorbic, forma semiredusă, monooxidată - acidul monodehidroascorbic, forma oxidată - acidul dehidroascorbic

Vitamina C nu este sintetizată la om, ea provenind doar din aport exogen. Ea conține ridicat de vitamină prezintă citricele roșii căpșuni, varza, cartofii, ficu-

tul, coacăza. Uscarea, conservarea sau fierberea la temperaturi mai mari de 200°C pot duce la distrugerea vitaminei din aceste produse.

Acidul ascorbic și dehidroascorbic formează un sistem oxidoreducător, ușor reversibil, ceea ce explică participarea vitaminei C în respirația celulară.

Farmacodinamie:

1. Activează sinteza collagenului și procolagenului, ce asigură creșterea oaselor, formarea cartilajului și dentinei;
2. Transformă acidul folic în tetrahidrofolat, ce contribuie la sinteza proteinelor și acizilor nucleici;
3. Participă în metabolismul glucidelor (stimulează ciclul acizilor tricarboksici);
4. Ameliorează funcția sistemului nervos simpatic, întrucât transformă dopamina în norepinefrină și adrenalină, transformă triptofanul în 5 hidroxitriptofan, implicat în formarea serotoninei;
5. Stimulează eritropoeza, favorizează absorbția digestivă a fierului, transformând Fe^{3+} în Fe^{2+} , crește incorporarea fierului în feritină, forma de depozit a acestuia și este implicată în hematopoieză;
6. Activează funcția protectoare nespecifică a organismului (mărește sinteza interferonului și formarea anticorpilor, intensifică fagocitoza, în grăția și hemotaxiul leucocitelor);
7. Contribuie la sinteza corticosteroidilor;
8. Accelerează metabolismul colesterolului, transformându-l în acizi biliari;
9. Stimulează funcția detoxicantă și sintetică a ficatului;
10. Inhibă formarea peroxizilor și substanțelor cancerigene;
11. În doze mari deprimă eliminarea insulinei;
12. Reduce permeabilitatea peretelui vascular;
13. Are efect antioxidant și uneori prooxidant
 - interacționează cu radicali liberi $OH\cdot$, $O_2^{\cdot-}$, transformându-i în molecule netoxice;
 - în prezența cuprului, fierului favorizează formarea $O_2^{\cdot-}$ și are efect prooxidant;
 - regenerează vitamina E antioxidantă în membrane.
14. Favorizează depunerea calciului în oase;
15. Are acțiune antialergică;
16. Favorizează vindecarea rănilor;
17. Reglează coagulabilitatea sanguină;
18. Contribuie la procesele regenerative.

Deficitul vitaminei C determină diminuarea marcată a fibrelor mature de collagen cu acumulare de polizaharide și substanță fundamentală în jurul fibrelor de pre-colagen. Aceasta se repercutează asupra calității collagenului, matricei osoase, dentinei, țesutului cartilajinos și endoteliului vascular.

Necesarul zilnic de vitamină C la adultul normal este de 60 mg. Copilăria, sarcina, bătrânețea, efortul prelungit, alcoolismul, intervențiile chirurgicale, bolile infecțioase necesită suplimentarea aportului de vitamină C.

Deficitul cronic de vitamină C (4-6 luni) determină afecțiunea denumită scorbut, caracterizată prin alterarea integrității peretelui capilar cu hemoragii cutanate, mucoase, intramusculare, subperiostale și articulare. Gîngiile devin hemoragice, inflamate, edematoase, dureroase, apare gingivostomatite. Se produc, de asemenea, deteriorări ale țesutului osos: osteoporoză, fracturi patologice, resorbția peretilor alveolari, cu mobilizarea și pierderea dinților.

Administrarea orală a vitaminei C (300-500 mg zi, în funcție de gravitatea manifestărilor, timp de câteva săptămâni, determină remiterea simptomatologiei și vindecarea bolii. Acidul ascorbic se administrează și profilactic împotriva scorbutului. S-a dovedit, de asemenea, util în tratamentul gingivostomatitei acute și cronice, în parodontoză și în cari. În afiele bucale recidivante și în gingivite hipertrofice medicamentoase (ex. cea produsă de hidantoină) administrarea parenterală a vitaminei C în doze mari dă rezultate bune.

În practica stomatologică se mai utilizează în tratamentul bolilor mucoasei bucale și gingivilor (mai ales cu gingivoragii), plăgilor cu cicatrizare lentă, gîngigii, fracturilor maxilo-faciale, proceselor inflamatorii purulente și alergice în regiunea maxilo-facială. Efectul terapeutic al preparatului crește la administrarea concomitentă cu vitamina P (rutină).

Acidul ascorbic se utilizează în hipovitaminoză C, infecții, intoxicații, procese inflamatorii, alergice, în perioada postoperatorie, boala actinică, ateroscleroză, graviditate, lactație, suprasolicitare intelectuală și fizică, afecțiunile hepatice, ale stomacului, rinichilor etc.

Dozele mari de vitamină C (1-1,5 g) deși nu aduc la hipervitaminoză, pot provoca gastrită hiperacidă și boala ulcerușă, inhibă aparatul insular cu apariția glucozei în urină, afectează rinichii, produce instabilitate sporadică însoțită de hipertensiune, coagulabilitate sanguină crescută. În graviditate sînt posibile avorturi.

Acidul ascorbic este capabil să sensibilizeze organismul cu apariția ulterioară a reacțiilor alergice (până la șoc anafilactic).

Pangamat de calciu (vitamină B₁₂)

Se conține mult în semințe, ficat, droindii de bere etc. Vitamina B₁₂ activează procesele de oxidare, reduce fenomenele de hipoxie, manifestă acțiune detoxicantă, îmbunătățește metabolismul lipidic, participă la formarea colinei, sporește conținutul de glicogen și creatinfosfat în mușchi, este donator de grupe metilice.

Indicații: hepatite cronice, ciroză hepatică, ateroscleroză, intoxicație alcoolică, afectarea distrofică a miocardului, cardiopatie ischemică, în suportare difiică a tetraciclinelor, sulfamidelor și glucocorticoidelor.

În practica stomatologică pangamatul de calciu se utilizează în tratamentul complex al parodontitei și bolilor mucoasei bucale pe fond de ateroscleroză. Se administrează câte 100-300 mg/zi.

Uneori pot apărea reacții alergice.

Acidul folie

Este o vitamină din grupul B sub formă de complecși poliglutamici, ce se găsește în deschi în legumele verzi și mai puțin în carne.

În tubul digestiv, pteroilglutamații alimentari sunt hidrolizați enzimatic la acid pteroilglutamic (folic), care în cadrul procesului de absorbție intestinală suferă o reacție de reducere și metilare, cu formarea de metilhidrofolat. Acesta din urmă, la nivelul celular, funcționează ca donator de grupări „metil” către cobalamină.

Tetrahidrofolatul rezultat servește ca acceptor de grupări de un carbon metil (-CH₃), formil (-CHO), format (-COOH), hidroximetil (-H₂COH), participând astfel la metabolismul aminoacizilor, la sinteza bazelor purinice și pirimidinice și a acizilor nucleici.

Lipsa acidului folic perturbază mitoză celulară, fiind împiedicată trecerea de la metafază la anafază, consecutiv absenței biosintezei nucleoproteidelor.

Necesarul zilnic de acid folic la adultul normal este de 0,2 mg. Deficitul de acid folic apare relativ frecvent după aport alimentar insuficient, sarcină, alăptare, alcoolism (alcoolul inhibă activarea folaiilor), cancer (necesarul crescut de acid folic datorită multiplicării celulare rapide), sindrom de malabsorbție, tratament prelungit cu anti-convulsivante.

Clinic deficitul de acid folic determină anemie megaloblastică (asemănătoare celei determinate de lipsa de vitamină B₁₂), astenie, pierdere ponderală, diminuarea pigmentării cutanate și iritabilitate nervoasă. La nivelul cavității bucale se produce glosită, cheilită angulară și gingivită. Glosita debutează cu tumefierea și paloarea limbii, urmată de descuamare papilară și ulcerapi cu margini roșii intense.

Cheilita angulară și gingivita sunt asemănătoare celor produse de deficitul de riboflavină (vitamină B₂). Fenomenele retrocedează la administrarea orală de acid folic 1-5 mg zi. Afară de aceasta, în clinica stomatologică acidul folic (care normalizează procesele reparative) se indică în mai multe mucoase bucale, chiar dacă ele nu sunt legate de hipovitaminoză.

Din efectele adverse la utilizarea acidului folic este posibilă evoluția reacțiilor alergice.

Rutozida (vitamină P)

Reunește un grup de substanțe (glicozidul rutina, flavonoizi, catechinele etc.), care se conțin în multe plante (fructe de măceș, lămâi, nuci, pomușoare de coacăză neagră, frunze de ceai, scoruș etc.). În practica medicală poate fi utilizat în procesele inflamatorii și alergice, reumatism, capilarotoxicoze, hipertensiunea arterială, boala actinică, hepatite cronice etc.

Vitamina P participă în procesele de oxidoreducere, respirația tisulară. Se numește factorul permeabilității, întrucât, inhibând activitatea hialuronidazei, scade permeabilitatea tisulară și deseori se utilizează în fragilitatea capilară spontană (previne distrugerea lor).

În practica stomatologică vitamina P se utilizează în tratamentul gingivitelor, stomatitelor, diatezei hemoragice cu manifestări în cavitatea bucală, afecțiunilor inflamatorii, alergice și radiante ale mucoasei bucale.

Inozitolul și colina

Inozitolul și colina sunt factori biochimici, indispensabili metabolismului nor-

mai, incluși curent în grupul vitaminelor hidrosolubile, deși, sunt vitaminoid. Proven din alimente (carne, ouă, pește, cereale), dar sunt sintetizați și în organism.

Necesarul zilnic este de 1 g pentru inozitol și 200-600 mg pentru colină. Inozitolul și colina au rol de „factori lipotropi”, ușurând transportul grăsimilor de la ficat către țesuturile adipose și prevenind încălcarea grasă a ficatului.

Colina intră, de asemenea, în constituția membranelor biologice și a lipoproteinelor, servește ca donator de grupări metil în metabolismul intermediar și este precursor al acetilcolinei.

Inozitolul este esențial pentru creșterea și supraviețuirea celulelor umane în cultură de țesut.

Nu sunt deseori la om deficite de inozitol și colină.

10.2. Vitaminele liposolubile

Se caracterizează prin faptul, că sunt reținute mult timp în organism, ceea ce face ca deficitul lor să apară relativ lent, tardiv și totodată să existe riscul acumulării excesive cu consecințe grave.

Retinol acetat (vitamina A)

Vitamina A cuprinde un complex de substanțe asemănătoare structural retinol (vitamina A₁), 3-dehidroretinol (vitamina A₂) și precursori ai acestora – carotenoide – dintre care cel mai important fiind β-carotenul. Retinolul (vitamina A₁) se găsește numai în carne și pește de apă sărată, iar carotenul în fructe și vegetale colorate (morcov, dovleac, mere, pierse). Laptele și derivatele conțin, de asemenea, cantități apreciabile de vitamină A.

Necesarul zilnic la adultul normal este de circa 0,75 mg. Sarcina și alăptarea necesită suplimentarea aportului.

Vitamina A participă la procesele de formare a pigmentilor din celulele fotosensibile ale retinei, menținerea permeabilității membranare normale a epitelilor, diferențierea normală a epitelilor, creșterea oaselor, reproducere și dezvoltare embrionară.

Farmacodinamie

1. Stimulează epitelizarea, preîntâmpină cornificarea și descuamarea celulelor epiteliale.
2. Contribuie la creșterea organismului tânăr, împiedică calcifierea epifizelor oaselor tubulare.
3. Asigură funcționarea aparatului optic îndeosebi în condițiile iluminării insuficiente.
4. Activează imunogeneza, mărește rezistența organismului față de infecții.
5. Menține funcția reproductivă.
6. Ameliorează trofica miocardului, musculaturii scheletice, ficatului, sistemului nervos.
7. Exerciță acțiune antioxidantă și antisclerotică.
8. Normanizează proprietățile reologice ale sângelui.

Mecanismul de acțiune:

1. Stimulează procesele oxidoreductoare în celule, amplificând proliferarea și diferențierea lor
2. Contribuie la sinteza pigmentului vizual - rodopsinei
3. Activează eliminarea hormonului somatotrop, hormonilor glandei tiroide și suprarenalelor
4. Stimulează sinteza imunoglobulinelor, anticorpilor, enzimelor lizozomale.
5. Contribuie la depunerea glicogenului în mușchi, cord și ficat
6. Reglează metabolismul fosfolipidelor, sinteza ARN, ADN, proteinelor, enzimelor

Deficitul de vitamina A este relativ rar, fiind produs în condiții de carență alimentară, tulburări de absorbție, ciroză hepatică, hipertiroidism și diabet. Hipovitaminoza A determină în principal tulburări oculare, nictalopatie (adaptarea deficitară la întuneric), xeroftalmie, keratomalacie (ulcere corneene). Pot apărea de asemenea, afectări epiteliale - xeroză cu hiperkeratoză foliulară, dinții pierd locul („ca și acoperiți cu cretă”), se inflamă glandele salivare, se reduce secreția, evoluează keratoza buzelor și mucoaselor.

În hipovitaminoză A se afectează epitelul mucoaselor și pielea, ce duce la dereglarea funcției de barieră a lor - la infectare și evoluția proceselor inflamatorii (pneumonie, pielită, colită etc.).

Administrarea orală de vitamina A determină remiterea rapidă (câteva zile) a simptomatologiei.

Indicații: xeroftalmie și alte maladii oftalmologice (keratite, hemeralopii), afectarea pielii (diskeratose, combusti, plăgi, degerături, eczeme etc.), în terapia complexă a hepatitelor, cirozei, afectări ulcerative a tractului gastro-intestinal, maladii bronhopulmonare cronice, dereglarea dezvoltării țesutului osos (în rahitism - în asociere cu vitamina D), hipotrofie, profilaxia culelitazei și nefrolitazei, tratamentul complex al bolilor infecțioase, pentru stimularea imunității.

În practica stomatologică este indicat în hiperkeratoze în cavitatea bucală (leucoplachie, lichen rubor plan), procesele erozivo-ulcerative în stadiul de epitelizare, fisuri labiale, combusti, degerături, maladiile glandelor salivare - forma distrofico-inflamatorie a parodontitei, stomatite, gingivite, carie dentară. Doza terapeutică alcătuiește 33000-100000 UI/zi.

Supradozarea, obișnuit medicamentoasă, a vitaminei A determină hipervitaminoză caracterizată prin prurit și descuamarea pielii, căderea părului, conjunctivită, cherită, stomatită, tumefacții dureroase la nivelul extremităților, anorexie, pierdere ponderală, hepatosplenomegalie. La copii poate apărea hipertensiune intracraniană cu cefalee, edem papilar, exofthalmie. Hipervitaminoza A în timpul sarcinii poate fi cauză de malformații.

Vitamina D (Ergocalciferol)

Reprezintă un grup de produși cu structură steroidiană, ce iau naștere din provitamine sub acțiunea razelor ultraviolete și care au rol în metabolismul calciului: ergocalciferol, calciferol (vitamina D₂), colecalciferol (vitamina D₃), calcifediol.

Principalul precursor al vitaminei D în organism este 7-dehidrocolesterol, sintetizat în piele și alte țesuturi periferice din colesterol.

Creșterea umană obține vitamina D și din alimente de origine animală — ouă, drojii din ciuperci, untură de pește, lapte și derivați. Necesarul exogen la adultul sănătos este de 100-200 U I zi ($1 \text{ U I} = 0,125 \text{ micrograme colecalciferol}$) în timpul de creștere și în timpul sarcinii și alăptării necesarul exogen este de 400 U I.

Suh denumirea de vitamină D se înțelege curent amestecul vitaminei D — vitamina D₂.

Vitamina D este necesară pentru mineralizarea normală a oaselor și pentru reglarea homeostaziei calciului și fosfaților plasmatici. În procesul de formare a osului vitamina D intervine în calcifierea inițială a matricei osoase și probabil are o acțiune inițială asupra osteoblastelor. Concentrația normală a calciului plasmatic este necesară pentru a fi posibilă o activitate musculară și nervoasă normală. Vitamina D crește absorbția intestinală a calciului și fosfaților, reduce fluxul osos de calciu prin microfilamentele enterocitelor și prin membranele mitocondriale, mărește absorbția calciului din tubul renal, provoacă retenție de fosfați.

Vitamina D acționează în interrelație cu hormonul paratiroidian, față de care are un rol permissiv.

Deficitul de vitamina D produce la copii rahitism, iar la adulți osteomalacie.

Rahitismul se caracterizează prin mineralizare insuficientă a matricei osoase, deficit în ossificarea cartilajelor, creșterea excesivă a cartilajului cu hernierea acestuia în canalul medular, fisuri în porțiunile osteocondrale. Apare deformarea oaselor lungi cu dureri în membrele inferioare, în special în timpul mersului, îngroșarea sincondrozelor costale și epifizare, deformarea osului frontal. Se dereglează termenele și ordinea erupțiilor dentare, are loc provocarea anomaliilor mușchilor. Tratatamentul curativ se face cu 4000 U I zi până la vindecare, asociind și preparatele de calciu și fosfor. Trebuie efectuată profilaxia rahitismului la sugar, prin suplimentarea a 400 U I zi de vitamina D de obicei asociată cu vitamina A.

Osteomalacia apare la adult, cel mai des în cadrul sindromului de malabsorbție și constă în mineralizare insuficientă, ceea ce determină deformări osoase, fracturi spontane și atonie musculară. Tratatamentul se face cu doze mari de vitamina D (4000-50000 U I zi) perioade îndelungate.

Indicații: hipo- și avitaminoza vitaminei D, profilaxia și tratamentul rahitismului, tratamentul fracturilor (pentru accelerarea consolidării calosului osos), osteoporoză și osteomalacie, maladii cutanate.

În practica stomatologică vitamina D se utilizează pentru profilaxia și tratamentul cariei dentare, stimularea regenerării fracturilor maxilarelor, parodontitel, lupusului, afecțiunilor mucoasei bucale.

Efecte adverse: în cazul administrării îndelungate poate surveni hipervitaminoza D acută și cronică. Simptomele supradozării cronice a vitaminei D sunt slăbiciune musculară, cefalee, creșterea temperaturii corpului, apatie, somnolență, anorexie, dispepsie, dureri abdominale, tulburări dispeptice (greturi, vărsături, diaree), creșterea tensiunii arteriale, insuficiență cardiacă, calcifierea organelor parenchimatoase, demineralizarea oaselor. Examenul biochimic arată hipercalcemie

Hipercalcemia prelungită favorizează calcifierea vaselor sanguine, inimii, plămânilor și rinichilor

Tratamentul hipervitaminozei D: Suspendarea ergocalciferolului. Administrarea preparatelor cu acțiune antioxidantă (*tocopherol acetat*, *acid ascorbic*, *retinol acetat*) preparatelor ce accelerează biotransformarea vitaminei D (*fenobarbital*), care în stare acidă (*hidroxidul de sodiu*), preparatelor ce conțin ioni de potasiu și magneziu (*Asparkam*), glucocorticoidilor și preparatelor, care preîntâmpină demineralizarea oaselor (*Calcitrină*)

O activitate vitaminică D și A marcată posedă untura de pește. În cazul unei leziuni ei este minimă iminența dezvoltării hipervitaminozei D și A.

Preparatele vitaminice ale vitaminei D, sunt *Vitadina* și *Calciferolul*

Vitamina E (Tocopherol)

Vitamina E este un complex format din trei compuși din grupa tocoferolilor anume tocoferol α , β și γ dintre care primul este considerat cel mai important, compuși ce se găsesc indesebi în uleiurile vegetale (ulei de soia, măsline, câtină, margarină) unt, ouă, ficat, vegetale verzi și graminee.

Necesarul zilnic de 10-30 mg este acoperit în general de alimentația zilnică, când aceasta este echilibrată și normală cantitativ. Tocopherolul se absorbă intestinal în proporție de 20-60%, circula legat de o β -lipoproteină, se distribuie larg și sunt epurați indesebi prin metabolizare hepatică.

Vitamina E posedă activitate biologică importantă, având *proprietăți antioxidante* față de diferiți componenți celulari împiedică formarea produsilor de oxidare, agresivi la nivelul membranelor celulare. Poate de asemenea, fi implicată în metabolismul acizilor nucleici și poate fi unul din elementele care conferă hematidelor rezistență la hemoliză.

Farmacodinamie: reglează metabolismul proteic și lipidic, exercită acțiune membranoprotectoare, menține funcția reproductivă, activează eritropoieza și ameliorează proprietățile reologice ale sângelui, previne afectarea aterosclerotică a peretelui vascular, exercită acțiune cardi tonică (amestecă oxigenarea și contractilitatea miocardului, preîntâmpină dezvoltarea proceselor distructive în miocard).

Mecanismul de acțiune: tocopherolul este un antioxidant natural activ, previne oxidarea peroxidică a acizilor grași nesaturați, a lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici, preparatul mărește activitatea creatinfosforilazei, Na⁺/K⁺ ATP-azei, citocrom C, oxidazei, stimulează sinteza ubiquinonului ce contribuie la îmbunătățirea respirației tisulare, favorizează formarea hemului, mărește sinteza nucleotidelor hormonice (gonadotrofinei din hipofiză și placentă) și enzimelor, tocopherolul inhibă agregarea plachetară, contribuie la sinteza surfactantului în plămâni.

La om deficitul de vitamina E întâlnit în sindroame de malabsorbție determină apariția unor tulburări neurologice. La copii prematuri alimentați artificial, lipsa vitaminei E este responsabilă de fenomene de iritabilitate, edeme și anemie hemolitică. Deficitul vitaminei E mai produce avort, degenerarea epitelului germinativ al tubilor seminiferi, distrofie musculară (pană la înlocuirea miofibrilelor cu țesut fibros), procese degenerative în celulele nervoase hepatice, glandele sexuale (ca urmare - sterilitate).

Indicații.

1. În practica obstetrică - ginecologică în cazul iminenței de avort, gestoza la gravide, sterilitate, dereglarea ciclului menstrual
2. În cazul dereglării funcției glandelor sexuale la bărbați
3. În terapia complexă și pentru profilaxia aterosclerozei
4. În tratamentul cardiopatiei ischemice și a insuficienței cardiace cronice
5. În tromboflebite și endarterite
6. În tratamentul distrofiei musculare.
7. În tratamentul complex al anemurilor
8. În maladiile cutanate și ale țesutului conjunctiv
9. În tratamentul bolii actinice și intoxicației cronice
10. În calitate de adaptogen în practica gerontologică
11. Tratamentul hipovitaminozei D

În practica stomatologică vitamina I se utilizează local sub formă de aplicații în maladiile mucoasei bucale: cheilite și altor procese și septe de formarea eroziunilor și ulcerelor în stadiul de epitelizare. În tratamentul unor parodontopatii (forma inflamatorie-distrofică de parodontoză) se utilizează atât intramuscular, cât și în pungile gingivale patologice. Aceasta duce la reducerea semnificativă a edemului și hiperemiei mucoaselor, micșorarea hipoxiei locale, modificărilor aterosclerotice a pereților vasculari, la îmbunătățirea circulației sanguine și metabolismului.

De asemenea, se folosește pentru micșorarea permeabilității și fragilității capilarelor în inflamația mucoasei bucale, pentru tratamentul dakeratozeilor. Se administrează intern, intramuscular (cate 15-300 mg zi) și local.

Efecte adverse. În cazul supra dozării toxicității nu survine dereglarea funcției hepatice, uneori reacții alergice.

Vitamina K

Vitamina K se găsește sub cele puțin 2 forme naturale - vitamina K₁ (fitomenadiona) prezentă în plante (lucernă, varză, spanac, ulei de soia, confere fructe de măceș etc.) și vitamina K₂ sintetizată de flora saprofită intestinală și de bacteriile gram pozitive. Există și o vitamină K sintet. că - vitamina K₃ (menadiona).

Vitamina K se absoarbe intestinal (în prezența bilei) și se concentrează hepatic, unde participă la sinteza unor factori ai coagulării cu structură glicoproteică: *factor II (protrombina)*, *factor VII (procuvertin)*, *factor IX (globulina antihemofilică B - Christmas)*, *factor X (Stuart Prower)*. La nivelul ficatului vitamina K sub formă redusă, acționează drept coenzimă, carboxilând radicalii glutamici de la suprafața glicoproteinelor. Forma carboxilată a acestora poate interacționa cu Ca⁺⁺ și fosfolipide, ca activarea factorilor hepatici ai coagulării. În cursul reacției de carboxilare vitamina K se transformă din *forma redusă (activă)* în *forma oxidată (epoxi, inactivă)*, care va fi reconvertită ulterior de către epoxireductază în forma redusă.

Vitamina K este eficientă ca hemostatic numai în tratament, și profilaxia hemoragiilor produse de deficitul acestei vitamine - ipsa bilei din intestin (obstacol mecanic pe căile biliare, fistulă biliară), sindromul de malabsorbție, flora intestinală

insuficientă (nou-născuți sau urmare a tratamentelor îndelungate cu antibiotice cu spectru larg sau sulfamide), ca și în stările hemoragice consecutive supradozării anticoagulantelor cumarinice

Fitomenadiona (vitamina K₁), fiole a câte 10 mg, administrată intramuscular sau rareori intravenos 20-40 mg/z, este utilă în hemoragiile prin supradozarea anticoagulantelor cumarinice, icterul mecanic și boala hemoragică a nou-născutului

Menadiona sodiu sulfat (vitamina K₃) este solubilă în apă și se poate administra și oral (se absoarbe și în lipsa bilei). Este contraindicată la nou-născuți și sugari la care poate produce hemoliză, hiperbilirubinemie, chiar icter mecanic.

Indicații:

1. Hemoragie și diateză hemoragică.
2. Afecțiuni hepatice (hepatite, ciroză).
3. La pregătirea pentru intervenție chirurgicală și în perioada postoperatorie
4. Hemoragii uterine.
5. În cazul supradozării anticoagulantelor cu acțiune indirectă.
6. Processe septic
7. Boala actinică

În practica stomatologică menadiona se utilizează în hemogenia mucoasei bucale, în parodontită generalizată, înaintea intervențiilor chirurgicale stomatologice la pacienți cu hipocoagulare. Vitamina K posedă proprietăți antiinflamatoare și datorită acestora se utilizează local în tratamentul stomatitei or, gingivitelor, parodontitei

Efecte adverse. În cazul supradozării menadionei apare pericolul trombogenezei, datorită posibilității dezvoltării hiperprotrombinemiei.

Preparate policomponente

Aevit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține în 1 ml acetat de axeroftal (vitamina A) 35 mg (100000 UI) și acetat de alfatocopherol (vitamina E) 100 mg.

Indicații: cu scop profilactic și terapeutic se utilizează în afecțiunile parodontului și mucoasei bucale la bolnavii cu modificări aterosclerotice ale vaselor, în gingivita hipertrofică la adolescenți

Metoda de utilizare: se indică intern și intramuscular (sub formă ușor încălzită) câte 1 ml o dată/z. Durata curei alcătuiește 20-30 zile. Repetarea curei se poate efectua peste 3-6 luni

Efecte adverse: injecțiile preparatului sunt dureroase.

Contraindicații: cu precauție în timpul gravidității, în tireotoxicoză, colecistită, permeabilitatea vasculară crescută

Aerovit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține acetat de retinol 0,00227 g (6600 UI), clorură de tiamină 0,002 g (sau bromură de tiamină 0,00258 g), riboflavină mononucleotid 0,002 g, pantotenat de calciu

și clorhidrat de piridoxină câte 0,01 g, acid ascorbic 0,1 g, acetat de tocoferol 0,02 g, rutină 0,05 g, acid folic 0,5 g.

Indicații. pentru profilaxia și tratamentul hipo- și avitaminozelor, mai ales, la persoanele care se supun acțiunii factorilor extremali (vibrație, cinetoze, suprasolicitare), în tratamentul complex al maladiilor mucoasei bucale și țesutului parodontal la pacienți cu ateroscleroză.

Metoda de utilizare. se administrează intern câte un comprimat/zi. Cursul tratamentului este 30 de zile.

Galoscorbină[®]

Este un preparat complex ce conține sărurile de sodiu ale acizilor ascorbic și galic. Efectul este determinat de prezența în preparat a acidului ascorbic (câte 20%) și galatului de sodiu, care produce acțiune astringentă și posedă proprietățile vitaminei P.

Indicații: se utilizează pentru tratamentul afecțiunilor erozivoulceroase ale mucoasei bucale, maladiilor inflamatorii ale parodontului, mai ales, pe fondul de hipovitaminoză C în tratamentul afecțiunilor actinice ale pielii și mucoasei, combusturilor, lezărilor traumatiche ale mucoasei.

Metoda de utilizare se indică extern sub formă de soluții de 0,5-1% (se prepară ex tempore) pentru spălături, aplicații, rigări. Este posibilă utilizarea internă în indicațiile pentru administrarea vitaminelor C și P în scopuri terapeutice.

Efecte adverse. la administrarea internă sunt posibile greață, vomă.

Contraindicații: tireotoxicoză.

Hexavit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului: acetat de retinol 0,00172 g (5000 UI) sau palmitat de retinol 0,00275 g (5000 UI), clorură de tiamină 0,002 g sau bromură de tiamină 0,0026 g, riboflavină 0,002 g, clorhidrat de piridoxină 0,002 g, nicotinamidă 0,015 g, acid ascorbic 0,07 g.

Indicații: profilaxia hipovitaminozelor și sporirea rezistenței organismului la maladiile infecțioase și de răceală, în tratamentul îndelungat cu antibiotice, afecțiuni descuamative ale mucoasei bucale.

Heptavit[®]

Acțiunea farmacologică este condiționată de componența preparatului, care conține acetat de retinol 0,00908 g (26400 I.U.), clorură de tiamină 0,01 g sau bromură de tiamină 0,0129 g, riboflavină 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,01 g, nicotinamidă 0,075 g, rutină 0,1 g și acid ascorbic 0,2 g.

Indicații. tratamentul complex al stomatitei aftoase recidivante cronice, afecțiunile erozivoulceroase ale mucoasei bucale care deficit regenerează xerostomia, sindromul Şegron etc.

Decamevit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului: retinol

0,002 g (6600 UI), clorură de tiamină 0,02 g (sau bromură de tiamină 0,0258 g), riboflavină 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,02 g, acid folic 0,005 g, rutină 0,02 g, acetat de tocoferol 0,01 g, metronină 0,2 g, cianocobalamină 0,1 g, acid ascorbic 0,2 g, nicotinamidă 0,05 g.

Indicații: tratamentul hipo- și avitaminozelor, pentru îmbunătățirea metabolismului și stării generale la bătrâni, activității sistemului nervos central, epuizarea mentală și fizică, tulburări de somn și poftă de mâncare, la utilizarea antibioticelor, în perioada de reconvalescență după maladie grave

Penhexavit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține acetat de retinol 0,00568 g (sau palmitat 0,00908 g), clorură de tiamină 0,005 g (sau bromură 0,00645 g), riboflavină 0,005 g, pantotenat de calciu 0,01 g, clorhidrat de piridoxină 0,005 g, nicotinamidă 0,05 g

Indicații: tratamentul complex al hipo- și avitaminozelor, hiperkeratoze ale mucoasei bucale.

Polivitamine în asociere cu micro- și macroelemente și componente de origine naturală

Amitetravit[®]

Acțiunea farmacologică este determinată de componența preparatului, care conține clorură de tiamină 0,0012 g (sau bromură 0,0017 g), clorhidrat de piridoxină 0,008 g, acid ascorbic 0,033 g, rutină 0,017 g, D,L-triptofan 0,1 g și clorhidrat de histidină.

Indicații: se utilizează ca remediu adaptogen pentru creșterea rezistenței nespecifice a organismului, de asemenea, cu scop de profilaxie la pacienți cărora li se efectuează terapie ionizantă.

Vitamin 15 salco[®]

Acțiune farmacologică: complex polivitaminic echilibrat pentru profilaxia și tratamentul hipovitaminozelor. Acțiunea se determină de componența preparatului, care conține într-un drageu: retinol 2500 UI, ergocalciferol 400 UI, acid ascorbic 25 mg, tiamină 2 mg, riboflavină 1 mg, pantotenat de calciu 2 mg, piridoxină 1 mg, acid folic 0,2 mg, cianocobalamină 2 mg, nicotinamidă 15 mg, fosfor 25,3 mg, fier 6,6 mg, calciu 47,7 mg, magneziu 4,2 mg.

Indicații: profilaxia și tratamentul hipovitaminozelor, necesitatea crescută a organismului în vitamine și minerale (inclusiv diversele maladie, perioada alăptării, stări distrofice). Profilaxia și tratamentul cariei, maladelor distrofice ale parodontului, gingivitelor, stomatitelor, glossitelor, inclusiv produse de antibiotice și sulfamide

Calcevita[®]

Acțiunea farmacologică: este în funcție de componența preparatului, care

conține acid ascorbic 1,0 g, calciu 0,25 g, vitamina D 300 UI, piridoxină 0,015 g, sodiu 0,17 g, glucide 0,881 g.

Indicații: se utilizează pentru completarea carenței și compensarea necesarului crescut în vitamine și săruri minerale în perioada de creștere, alăptare, la persoanele în vârstă și bolnavilor cu osteoporoză. Se indică copiilor pentru profilaxia cariei dentare.

Calcinova[®]

Acțiunea farmacologică: este în funcție de componența preparatului, care conține calciu 1 g, fosfor 0,077 g, vitamina D₃ 1000 UI, vitamina B₆ 0,0004 g, vitamina C 15 UI, vitamina A 100 UI într-un comprimat. În 30 g granule se conține fluor 0,005 g, calciu 0,3 g, fosfor 0,232 g, vitamina A 1000 UI, vitamina D₃ 100 UI, vitamina B₆ 0,0005 g. Combinația fluorului cu calciu, fosfor și vitamina D₃ acționează benefic în osteoporoză, contribuind la mineralizare în perioada dezvoltării scheletului și dinților (tab. 56, 57).

Indicații: se utilizează la copii în perioada de creștere pentru crearea condițiilor favorabile pentru creșterea și mineralizarea oasei și dinților lor, de asemenea, la pacienții cu osteoporoză.

Esențiale[®]

Acțiunea farmacologică: este determinată de componența preparatului, care conține fosfolipide esențiale în asociere cu vitamine (piridoxină, cianocobalamină, nicotinamidă, acid pantotenic). Preparatul corectează funcția ficatului, îmbunătățește reacțiile enzimatice, microcirculația, sporește reactivitatea generală și îmbunătățește starea subiectivă a bolnavilor.

Indicații: tratamentul complex al afecțiunilor cronice ale mucoasei bucale și țesuturilor parodontului, care decurg pe fondul patologiei ficatului, tulburărilor microcirculației, tulburărilor metabolice, la bolnavii cu ateroscleroză, diabet zaharat.

Ulei de Cătină-albă

Acțiune farmacologică: conține un amestec de caroten și carotinoizi (vitamina A), tocoferol (vitamina E) și glicetizi ai acizilor oleici, linolic (vitamina F), palmic și stearic. Preparatul contribuie la procesele de regenerare a plăgilor, se opune sclerozării tisulare, manifestă acțiune emolientă.

Indicații: se utilizează în procesele eroziv-ulcerose ale mucoasei bucale, afectate eractinice, în parodontoză, fisuri labiale, glosalgie, în tratamentul plăgilor din regiunea feței și gâtului.

Tabelul 56

Utilizarea preparatelor vitaminice în stomatologie

Vitamină	Indicațiile	Calea de administrare
Vitamină B ₆ (vitamina)	Stomatite (avitaminoză medicamentoasă ș.a.), parodontoză, cherită, glosalgie, nevrite, nevralgia nervului trigemen, carie multiplă.	Intern, injectii

Fosforamină	Nevrite, maiadri ale mucoasei bucale pe fondul de tulburări motorii și secretoare ale tractului gastrointestinal	Intern
Vitamina B ₁ (riboflavină)	Stomatite (în asociere cu vitamina B ₁₂ și C), gingivite cheilite parodontoză glosită descuamativă	Intern, injecții
Vitamina B ₂ (piridoxină)	Stomatite cheilite glosită descuamativă, parodontoză, nevrita nervului trigemen	Intern, injecții
Piridoxal metat		Intern
Vitamina PP (acid nicotinic)	Stomatite alergice și aftoase, cheilite glosite lichen rubor plan	Intern, injecții
Acid pantotemic (sarea calciului)	Stomatite glosite, cheilite nevrita nervului trigemen și facial parostezi, reacții alergice parodontoză	Intern, injecții
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)	Nevrita nervului trigemen, glosalgie lichen rubor plan, stomatită aftoasă, parodontoză, gingivită hemoragică	Intern injecții
Vitamina B ₆ (pangamat de calciu)	Stomatite tratamentul complex al cariei dentare și parodontozei	Intern
Vitamina C (acid ascorbic)	Gingivite parodontoză parodontită gingivoragie, forma hemoragică a stomatitei glosalgie, tratamentul complex al cariei dentare multiple	Intern, injecții
Vitamina P (rutină)	Gingivite parodontoză, parodontită, profilaxia afecțiunilor mucoase bucale la radioterapie, gingivoragie	Intern
Vitamina A (retinol, untură de pește)	Gingivite stomatite hipercheratoze leucoplachie, lichen rubor plan, pentru profilaxia cariei și afecțiunilor mucoasei bucale în terapia de radier	Intern, injecții
Vitamina D (ergocalciferol, untură de pește)	Gingivite, parodontoză, cheilite, ulcerele mucoasei bucale, profilaxia cariei	Intern
Ox devit [®] (colecalfiferol)	Osteoporoză, rahitism insuficiență renală cu osteodistrofie, profilaxia cariei la gravide	Intern
Vitamina E	Forma atrofică de parodontoză, gingivite cheilite diverse maiadri ale mucoasei bucale și cicatricele ei	Extern, intern, injecții
Vitamina K (Vikasol [®])	Gingivoragie, hemoragii postoperatorii și după extracți dentare, maiadri inflamatorii ale mucoasei bucale, parodontoză, parodontită	Intern, injecții
Acid folic	Maiadriile cavității bucale pe fondul de anemie, leucopenie, agranulocitoză, pentru stimularea regenerării în afecțiunile erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale	Intern
Galascorbina [®]	Afecțiunile erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale, maiadri inflamatorii ale parodontului mai ales pe fundal de hipovitaminoză C, tratamentul afecțiunilor actinice ale mucoasei bucale, combustii, afecțiuni traumatiche ale mucoasei bucale. Este un preparat complex ce conține sărurile sodice ale acidului ascorbic și acidului galic	Extern, clătiri, aplicații, irigații

PREPARATE VITAMINICE COMPLEXE		
AEVIT [®]	Conține vitamina A și E. Cu scop profilactic și curativ se utilizează în maladiile parodontului și mucoasei bucale la pacienții cu modificări aterosclerotice ale vaselor, în gingivă hipertrofică la adolescenți.	Intern, intramuscular
Actovit [®]	Conține vitaminele A, B ₁ , B ₂ , pantotemat de calciu, B ₆ , nicotinamidă, cianocobalamină, acid folic. Profilaxia hipo- și avitaminozelor, mai ales, la persoanele supuse acțiunii factorilor extremi (vibrație, suprasolicitare, rău de legănare), în tratamentul complex al maladiilor mucoase bucale și parodontului la bolnavii cu ateroscleroză.	Intern
Hexavit [®]	Conține vitaminele A, tiamină, riboflavină, piridoxină, nicotinamidă, acid ascorbic. Profilaxia hipovitaminozelor, mărirea rezistenței organismului la infecții și răceală, în tratamentul îndelungat cu antibiotice, afectări descuamative ale mucoase bucale.	Intern, după mese
Heptavit [®]	Conține vitaminele A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , C, rutină, nicotinamidă. Tratamentul complex al stomatitelor aftoase cronice recidivante, afecțiunilor erozivo-ulcerose ale mucoasei bucale, xerostomiei.	Intern
Decamevit [®]	Conține vitaminele A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , C, acid folic, rutină, metionină, cianocobalamină, acid ascorbic, nicotinamidă. În hipo- și avitaminoze pentru îmbunătățirea metabolismului și stării generale la bătrâni în epuizarea mentală și fizică, tulburări ale somnului și apetitului, la utilizarea antibioticelor, în perioada de însănătoșire după maladiile grave.	Intern
Parhexavit [®]	Conține vitamina A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , pantotemat de calciu, nicotinamidă. În tratamentul complex al hipo- și avitaminozelor hiperkeratozelor ale mucoasei bucale.	Intern
Pentavit [®]	Conține vitaminele B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , nicotinamidă, acid folic. Nevrite, nevralgii în regiunea maxilofacială, stări astenice ș.a.	Intern
Amnitetravit [®]	Conține vitaminele B ₁ , B ₆ , C, nicotinamidă. Profilaxia avitaminozelor la persoanele care se supun acțiunii factorilor extremi externi.	Intern

POLIVITAMINE ÎN COMBINAȚIE CU MICRO-MACRO ELEMENTE ȘI COMPONENTE DE ORIGINE NATURALĂ		
Amitetravir [®]	Conține vitaminele B ₁ , B ₆ , C, rutină, de asemenea aminoacizi triptofan, histidină Se utilizează în caitate de adaptogen pentru sporirea rezistenței nespecifice ale organismului, de asemenea cu scop profilactic la pacienții supuși terapiei de iradiere	Intern
Calcevit [®]	Conține vitamina C, calciu, vitamina D, B ₆ , sodiu, hidrați de carbon. Se utilizează pentru completarea insuficienței și compensarea necesității mărite în vitamine și minerale în perioada creșterii, alăptării, la pacienții în vârstă și bolnavii cu osteoporoză. Se administrează copiilor pentru profilaxia cariei	Intern
Calcinova [®]	Conține Ca ²⁺ , fosfor, vitamina D ₃ , B ₆ , A, fluor Combinația calciului cu fluorul, fosforul și vitamina D ₃ acționează în osteoporoză, contribuie la mineralizare în perioada dezvoltării scheletului și dinților	Intern

Tabelul 57

Preparate vitaminice

Nr. d/n	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
Preparatele vitaminelor hidrosolubile			
1	Bromură de tiamină Thiamini bromidum	Comprimat, 0,00258 g. Comprimat, 0,00645 g și 0,0129 g Fiole, soluție 3% și 6% - 1 ml.	Peroral, câte 1 compr./zi cu scop profilactic Peroral, câte ½-1 comprimat de 1-3 ori/zi Intramuscular, câte 1 ml/zi
2	Clorură de tiamină Thiamini chloridum	Comprimat, 0,002, 0,003 g. Comprimat, 0,005, 0,01 și 0,025 g. Fiole, soluție 1%, 2,5%, 5% - 1, 2 ml	Peroral, câte 1 comprimat/zi cu scop profilactic Peroral, câte ½-1 comprimat de 1-3 ori/zi (după mese) Intramuscular, câte 1 ml/zi
3	Riboflavină Riboflavinum	Comprimat, 0,002, 0,005, 0,01 g. Picături oftalmice, sol. 0,01%-10 ml.	Peroral, câte 0,0025-0,01 g în zi.
4	Piridoxină clorhidrat Piridoxini hydrochloridum	Pulbere Comprimat, 0,002-0,005, 0,01, 0,04 g Fiole, soluție 1%, 2,5%, 5%-1 ml, 2 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular câte 0,002-0,05 g în zi.

5	Acid nicotinic Acidum nicotinicum	Comprimat, câte 0,005 g. Fiole, soluție 1% - 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,002 0,05 g în zi
6	Nicotinamidă Nicotinamidum	Pulbere Comprimat, 0,005, 0,015, 0,025 și 0,05 g Fiole, soluție 1%, 2,5% - 1 ml.	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,025 g 1-2 ori în zi.
7	Cianocobalamină Cyanocobalaminum	Fiole, soluție 0,003%, 0,01%, 0,02%, 0,05%, 0,1% - 1 ml	Subcutanat, intramuscular, câte 100-400 mcg în nicotermal, peste o zi sau 1 dată în săptămână.
8	Acid folic Acidum folicum	Comprimat, 0,001 și 0,005 g.	Peroral, câte 0,001 - 0,005 g în zi.
9	Acid ascorbic Acidum ascorbicum	Comprimat (capsule), 0,2, 0,25 și 0,5 g. Drajeuri (comprimat), 0,025, 0,05 și 0,1 g. Fiole, soluție 5% câte 1 ml și 2 ml. Fiole, soluție 10% câte 1 ml, 2 ml, 5 ml și 10 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,07 - 0,5 g în zi. Intramuscular (intravenos), câte 1-3 ml
10	Rutină Rutinum	Comprimat, 0,02 g	Peroral, câte 0,02-0,05 g de 3 ori în zi
11	Calciu pantotemat Calcii pantothenas	Comprimat, câte 0,1 g. Fiole, soluție 10% și 20% - 2, 5 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, intravenos, câte 0,4 - 0,8 g în zi
12	Calciu pangamat Calcii pangamas	Comprimat, 0,05 g.	Per oral, câte 0,05 g de 3-4 ori în zi.
13	Ga ascorbină Ga.ascorbinum	Pulbere Comprimat, câte 0,5 g Soluție 0,5-1% pentru gargă și spălaturi.	Extern. soluție 0,5-1% Peroral, câte 0,5 g de 4 ori în zi
14	Ascorutin [®] Ascorutinum	Comprimat oficinale	Peroral, câte 1 comprimat de 3 ori în zi.

Preparatele vitaminelor liposolubile

1	Retinol acetat Retinol acetat	Comprimat, câte 33000 UI (0,0114 g). Drajeuri 3300 UI (0,00114 g). Fiole, soluție uleioasă 0,86%, 1,72%, 3,44% (în 1 ml - 25000; 50000 sau 100000 UI). Capsule, câte 0,2 ml soluție uleioasă 5,68% (33000 UI)	Intramuscular, câte 1 ml. Peroral, câte 5000 UI (doza profilactică), 33000- 100000 UI (doza curativă).
2	Ergocalciferol Ergocalciferolum	Drajeuri, 500 UI. Flacoane, soluție uleioasă 0,0625% (1 ml-25000 UI), 0,125% (1 ml-50000 UI), soluție alcoolică 0,5% (1 ml - 200000 UI) câte 10 ml.	Peroral, câte 500-1000 UI (doza profilactică în zi) 10000-15000 (doza curativă) în zi. a o cură de la 500000-800000 UI în tratamentul rahitismului.

3.	Tocoferol acetat Tocoferoli acetat	Capsule (draje), câte 0,03, 0,1, 0,147, 0,15, 0,2 și 0,4 g. Fiascoane, soluție oleoasă 5%, 10%, 30% - 10, 25, 50 ml Fiole, soluție u.c. oasă 5%, 10%, 30%-1 ml	Peroral, subcutanat, intramuscular, câte 0,05 - 0,3 g în zi
4.	Vikapol® Vikasolum	Comprimate, 0,01 și 0,015 g. Fiole, sol. 1%-1ml.	Peroral, câte 0,03 g. Intramuscular, câte 0,01 0,015 g în zi.

Capitolul XI. ENZIMELE ȘI ANTIENZIMELE

Lechitibrul dinamic al proceselor metabolice în organism într-o măsură mare depinde de participarea în ele a catalizatorilor biologici (enzime) și starea sistemelor de inhibiție (antienzime). Dereglările sintezei sau activității sistemelor enzimatic (enzimopatiile) pot avea consecințe grave pentru organism (la deficitul fenilalaninhidroxilazei - insuficiență calitativă psihică la copii, la carența glucozo-6 fosfatdehidrogenazei - anemie hemolitică). Tulburările proceselor metabolice pot fi produse de dereglările funcției sistemelor, care participă în cataliza enzimatică.

Una din metodele de tratament a enzimopatiilor este completarea deficitului enzimic și coenzimic care lipsesc. Astfel, la diminuarea funcției secretorii a tractului gastrointestinal se administrează preparate de enzime (pepsinei pancreatinei, sucului gastric etc., în hipovitaminoze - coenzime (cocarboxilaza, acidul lipoi, coenzimă A etc.).

Prezența proprietăților farmacologice la preparatele enzimatic (de exemplu, capacități de a produce proteoliză, acțiune fibrinolitice, antiinflamatoare) permite utilizarea lor cu succes în diverse patologii în practica chirurgicală, terapeutică, stomatologică.

Activitate antiinflamatoare superioară posedă proteazele, nucleeazele și lipazele (tripsina, chimotripsina, ribonucleaza, hialuronidaza), care pe larg se utilizează în tratamentul proceselor purulente ale țesuturilor moi și oaselor de diversă localizare, ulcerelor trofice, combusturilor, tromboflebitei etc., bolilor supurative pulmonare și pleurale.

Patologia condiționată și însoțită de activarea excesivă a sistemelor enzimatic (pancreatita acută - activarea enzimelor proteolitice, hemogenie crescută - activarea fibrinolizei), necesită tratament cu inhibitoare enzimatic, de exemplu cu aprotinină.

Preparatele enzimatic sunt substanțele medicamentoase, ce conțin enzime. Enzimele sunt proteine macromoleculare termolabile, care îndeplinesc în organism rolul catalizatorilor biologici în reacțiile metabolice.

Ele sunt indicate în tratamentul afecțiunilor însoțite de procese supurativ-necrotice, în caz de tromboze și tromboembolii, dereglări ale proceselor de digestie etc., preparatele enzimatic pot fi utilizate și în tratamentul marasmilor oncologice.

Concomitent crește numărul de medicamente, acțiunea cărora este legată de inhibiția enzimelor proteolitice, fibrinolitice, colinesterazice etc. Astfel de preparate sunt denumite anti enzime.

Clasificarea preparatelor enzimatice

- I. Preparat enzimatic proteolitice tripsină chimotripsină chimotripsină colagenază ribonuclează dezinsectizantă elastază clasticină trypsină mixază, asperază.
- II. Preparat enzimatic fibrinolitic fibrinoliză urokinază streptokinază alteplază anistreplază anistreplază nasecuplază
- III. Preparat enzimatic ce ameliorază digestia pepsină acid pepsină pepsidol abomină suc gastru natural pancreatină "Panzymin" "Intestinol" "Sumiazal" "Festal" "Dipetal" "Kreon" "Mezim forte" "Panstal" etc.
- IV. Preparat enzimatic cu proprietăți antibacteriene bactericid
- V. Preparat enzimatic diverse hialuronidază condază kinoidază I asparaginază leucizin penicilinază cefazolin C. mixol

În practica stomatologică preparatele enzimatice cu acțiune proteolitică se utilizează pentru tratamentul multor procese purulente-inflamatorii în cavitatea bucală. La utilizarea lor se lucrează asupra masei necrotice și exsudatului purulent dens. Grădă influență tesuturile viabile în care persistă inflamație specifică ale enzimelor sumonite. Utilizând suprafața mucoasă și p. gingiv. enzimele pot să dea sporesc la marea grammat. lor ca utilizarea p. ging. usucăz accesul și nedisipat autotru. robitie în bucatu alectat. manifestă acțiune anti-inflamatorie. Sunt date despre capacitatea enzimelor proteolitice de a scinde penicilina eliberată de microorganismele pe mucozale rezistente spreind astfel activitatea antibacteriei din grupul penicilinelor.

Tripsina, chimotripsina, chimoposina se utilizează în terapia complexă a formelor distructive-inflamatorii a parodontitei pericoronare ulcerose necrotice ale mucoasei bucale stomatitelor aftoase necrotice și gingivitelor care decurg cu formarea exsudatului purulent și descompunerii necrotice. Formele abscedante de parodontită parodontitei purulente, de asemenea, în existența purulent exudat și sinuzite odontogene și odontomielite cronice maxilare. Aceste remedii contribuie la curățarea suprafețelor de plagă, lezând tesuturile necrotizate și formațiunile fibroase. Lucrend secretele și exudatele vasculare cheagurile de sânge mari este acțiune antiinflamatorie. Tote mestele îmbunătățesc microcirculația tisulară, accelerează procesele de regenerare și caudizare a plăgilor. Acțiunea lor este fiziologică, întrucât în condiții naturale procesul de curățare a plăgii de asemenea decurge cu participarea proteazelor. Purificarea plăgii de tesuturile necrotizate îndepărtează mediul (condițiile) favorabile pentru microorganisme, micșorează numărul lor în zona afectată, facilitează accesul preparatelor antibacteriene la focarul de inflamație.

Tripsina și chimotripsina se administrează local și parenteral iar chimoposina numai local sub formă de ungări aplicați pe suprafața afectată. Preparatele se amestecă cu vitamina C, ulei de căpșare, antibiotice, se aplică pe gingie, se introduc în pungile gingivale în sinusul maxilar (chymotrypsin) și a. Tripsina și chimotripsina se utilizează pentru spalatura canalelor radiculare devorace, lezând tesuturile necrotice, ele creează condiții favorabile pentru îndepărtarea din canal a rămășițelor pulpei, puroiului, exsudatului. Le se utilizează, de asemenea, în metoda burologică de tratament a puștilor. În canalele dentare dificil penetrabile se efectuează amolirea

cu tripsină. Administrate intramuscular, tripsina și chimotripsina manifestă acțiune antiinflamatoare și antiedematoasă, activează procesele regenerative în organ și sporirea lapteitoră se utilizează în terapia complexă a malocluziilor parodontului, osteomielitelor maxilare și hamulitelor și tripsina în soluție izotonică se administrează intramuscular sau în plasa mucoasei bucale. Enzimele proteolitice se administrează pentru profilaxia cariei fiind incluse în compoziția pastelor dentare și pulberilor care ajută de a înlătura mai bine tartru dentar și de a preveni formarea plăcii dentare.

Ribonucleaza și deoxiribonucleaza

Schimbează activitatea nucleicelor părți componente ale parontului (esuturilor necrotizate) are loc depolimerizarea și reducerea activității purinului. Nucleazele manifestă de asemenea, acțiune antiinflamatoare, ele sunt capabile de a reține dezvoltarea adezivitatii și altor virusi care conțin acizii nucleici. Virusurile penetrând în celulele macroorganismului pierd membrana proteică rămânând acizii nucleici asupra cărora acționează preparatele nucleazice. Deoxiribonucleaza se utilizează în tratamentul malocluziilor parodontului (se introduce în pungile gingivodentare) în inflamații mucoasei bucale (aeroli aplicate) pentru tratamentul cariei complicate, precurarea canalelor cu soluția preparatului. Aceste preparate se pot folosi nu numai local dar și parenteral. În stomatitele ulcerative și herpetice se administrează însoțite cu deoxiribonuclează sub mucoasă pe parcursul a câteva săptămâni.

Hialuronidaza și romidaza (preparatele hialuronidazei) schimbă mucopolizaharidele la care se referă și acidul hialuronic care joacă un rol important în procesele metabolice în reglarea permeabilității barierelor tisulare și este ca o substanță de cimentare tisulară. Preparatele hialuronidazei provoacă depolimerizarea mucopolizaharidelor și sporind permeabilitatea tisulară, îmbunătățesc trofitatea lor microuscăle contribuie la resorbția hematoamelor, înlăturarea contracturilor. Sunt date despre îmbunătățirea absorbției medicamentelor administrate în asociere cu preparatele hialuronidazei. Romidaza se utilizează numai topic, iar hialuronidaza local și parenteral.

În practica stomatologică preparatele hialuronidazei se utilizează pentru înlăturarea contracturilor articulare, temporare și bulare, cicatricilor după combustii și spălări în regiunea maxilofacială în gingivita hipertrofică, parodontită, resorbția hematocemică de asemenea, pentru îmbunătățirea absorbției anestezicilor locale.

La depolimerizarea acidului hialuronic de mare permeabilitatea barierelor crește fapt care în unele cazuri are semnificație negativă, întrucât poate contribui la sporirea edemului în procesele inflamatorii acute și răspândirea infecției și produsele vitalității microorganismelor.

Se utilizează și alte preparate enzimatice de exemplu trypsinul care schimbă polizaharidele și este un factor natural al protecției imunitare, deoxiribonucleaza care schimbă deoxiribonucleazele care în cantități semnificative sunt componente ale tartrului dentar care joacă un rol important în caria dentară.

Tripsina cristalică descompune legăturile peptidice din moleculele proteice schimbă produsele degradării proteinelor. În esutul viu se conțin inhibitori tripsinei. În cazul administrării intramusculare efectul se manifestă peste 25-30 de min.

Indicații. Afecțiuni inflamatorii ale căilor respiratorii (în calitate de mucolitic), tromboflebită, osteomielită, hainorită, otită, combustii, escare.

Contraindicații. Decompensarea activității cardiace, emfizem pulmonar, distrofie și ciroză hepatică. De evitat administrarea intravenoasă a preparatului.

Efecte adverse. Dureri în cazul administrării intramusculare, hiperemie, reacții alergice, tahicardie.

Ribonucleaza este capabilă de a depolimeriza ARN-ul până la nucleotide acidolabile. Preparatul provoacă liza puroiului, mucusului, sputei vâscoase și dense, exercită, de asemenea, efect antiinflamator.

Utilizările terapeutice, contraindicațiile și reacțiile adverse sunt similare tripsinei. În afară de aceasta, preparatul se utilizează în tratamentul encefalitei acariene și meningitei virale.

Dezoxiribonucleaza depolimerizează ADN-ul cu formarea dezoxiribonucleotidelor. Preparatul este capabil să inhibe dezvoltarea virusilor herpesului, adenovirusilor și altor virusi, ce conțin ADN. Provoacă, de asemenea, depolimerizarea și lichefierea puroiului.

Indicații. Cheratite herpetice, cheratite și conjunctivite adenovirale, inflamație catarală a căilor respiratorii superioare de etiologie adenovirală, în calitate de preparat mucolitic în tratamentul maladiilor bronhopulmonare.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Preparatele enzimatice, care ameliorează procesele digestive

Pepsina este un preparat, care conține enzimă proteolitică, obținută din mucoasa gastrică a porcineilor și posedă capacitatea de a scinde proteine până la polipeptide.

Indicații. Tratamentul de substituție în caz de ahilie, gastrite hipo- și anacide, dispepsii.

Pancreatina este un preparat enzimatic obținut din pancreasul animalelor. Conține tripsină, lipază și amilază. Contribuie la digestia glucidelor, proteinelor și lipidelor.

Indicații. Tratamentul de substituție, ahilie, insuficiența funcției pancreasului, gastrite anacide, dispepsie, enterocolită.

Efecte adverse. Acutizarea gutei.

Mezym forte[®] conține pancreatina porcineă cu activitate lipolitică, proteolitică și amilolitică.

Indicații. Insuficiența digestivă în afecțiunile pancreatice, mucoviscidoză, pancreatită cronică, dispepsii, dereglarea regimului alimentar.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice.

Efecte adverse. Reacții alergice.

Panzinorm forte[®] este un preparat enzimatic complex, care conține extractul mucoasei gastrice a animalelor, extract din bilă, pancreatină, aminoacizi. Se livrează sub formă de drajeuri. Stratul extern, ce se dizolvă în stomac, conține extractul

mucoselor gastrice și aminoacizi. Nucleul acidorezistent, ce se dizolvă în intestin, include pancreafina și extract din bilă.

Preparatul ameliorează digestia proteinelor, glucidelor și lipidelor. Extractul din bilă acționează colector, accelerează digestia grăsimilor, stimulează eliminarea lipazelor din pancreas. Aminoacizii intensifică eliminarea sucului gastric, enzimelor intestinale și pancreatice.

Indicații. Tulburări digestive de orice proveniență, starea după rezecția de stomac și intestine, insuficiență pancreatică, hepatite, colecistite, pregătirea intestinului pentru examenul radiologic, prevenirea tulburărilor digestive după mese abundente.

Festalul[®] este un preparat complex, care conține componentele principale ale pancreasului și bilei. Preparatul induce scindarea celulozei — componentul de bază al membranelor vegetale, fapt ce ameliorează procesele digestive, reduce fermentația și formarea gazelor intestinale.

Utilizările terapeutice sunt similare cu cele ale panz-normului.

Preparatele enzimatice diverse

Hialuronidaza (Lidaza[®]). În componența preparatului intră hialuronidaza, care depolimerizează acidul hialuronic, reducându-i vâscozitatea, mărește permeabilitatea țesuturilor. Totodată, e necesar de luat în considerație, că acțiunea preparatului este reversibilă. Karl Meier (1940) a propus clasificarea hialuronidazelor după sursa de obținere, substratele folosite, reacțiile catalizate, produsele formate. Astfel, se disting:

Tip I - hialuronidaza testiculară (hialuronat-endo-beta-N-acetilhexozaminidaza), care se subdivizează în:

- a) tip Ia - hialuronidaza ce se conține în testiculele și spermia vertebratelor,
- b) tip Ib - hialuronidaza lizozomală ce se conține în lizozomi diferitor țesuturi (ficat, țesut sinovial), precum și în unele lichide biologice (plasmă, lichid sinovial etc.),
- c) tip Ic - hialuronidaza submandibulară, ce se conține în salivă și glandele salivare ale vertebrateelor, veninul albinelor și viperelor.

Tip II - hialuronidaza din salivă a reptilor (hialuronat-endo-beta-glucuronidaza), ce se conține în salivă și glandele salivare ale reptilor.

Tip III - hialuronidaza microbiană (hialuronatidaze ce elimină hialuronat-endo-beta-N-acetilhexozaminidaza), care se subdivizează în:

- a) tip IIIa - ce se obține din mai multe bacterii (*Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*-*flavobacterium*),

- b) tip IIIb - se obține din bacteriile *Streptomyces*. Se găsește și în sol.

Proprietățile.

Substrate ale hialuronidazei sunt mucopolizaharidele: acidul hialuronic, condroitina, sulfatul dermatan sulfatul, precum și derivați oligozaharidici (de la hexazaharide și în sus). Dermatan sulfatul mai puțin se supune hidrolizei de către hialuronidază, deoarece este ca substrat și inhibitor al acestei enzime.

Inhibitori ai hialuronidazei pot fi unii polianioni asemănători cu substratele (heparina, keratan sulfatul), precum și metale grele (indeosebi Cu și Fe).

Hialuronidaza are și funcție de enzimă digestivă (bacterii saliva vertebratelor). O activitate mărită a hialuronidazei s-a constatat și în multe linii de celule ale tumorilor maligne, fapt ce deschide perspective de a obține preparate cu activitate antihialuronidazică în calitate de remedii antitumorale.

În calitate de preparate în medicină se folosește preponderent hialuronidaza testiculară, obținută din testiculele de bovine. Hialuronidaza streptococică se folosește pentru diagnosticul infecțiilor streptococice. Concentrații majore de hialuronidaza în urină servește în calitate de test diagnostic în cancerul vezicii urinare.

Se disting următoarele preparate ale hialuronidazei:

- 1) monocomponente: hialuronidaza (Lidaza[®], Lidaza imbi[®], Ronidaza[®], Actinogial[®], Hyason[®] etc.);
- 2) imobilizate: hialuronidaza imobilizată;
- 3) combinate: Longhidaza[®] (hialuronidaza + polioxideniu), Lassonil[®] (hialuronidaza + heparinoid);
- 4) recombinate: hialuronidaza umană recombinată.

Hialuronidaza este prezentă în matricea interstițială a țesutului conjunctiv și în lichidele biologice: indeosebi în testicul, splină, plasmă, lichida, sinovial, rinichi, ficat, macrofage, corp ciliar și iris. Hialuronidaza se conține în complexe celulare și secretele spermatozoizilor, agenților patogeni, veninul șerpiilor și insectelor, secretațiilor lipitorilor.

Hialuronidaza reprezintă enzima care catalizează depolimerizarea acidului hialuronic și alilor polizaharide (condroitin, condroitin-4 sulfat, condroitin-6 sulfat) ce conțin grupele amino, aceto, sulfatate și carboxilice, prezente în țesutul interstițial și membranele celulare. Glucosaminoglicanele depolimerizate sub acțiunea hialuronidazei își pierd proprietățile vascozității, capacitatea de a cupla apa, ionii metalelor, formarea de proteine colagenice în fibre. Ca rezultat se mărește permeabilitatea membranelor și barierelor biologice cu trecerea lichidului în spațiile interstițiale, crește elasticitatea țesutului conjunctiv, amplituda mișcărilor în articulații, precum și se reduce formarea și progresarea contracturilor, proceselor adezive. Enzima, prin acțiunea sa de scădere a viscozității medurilor bogate în acid hialuronic, intervine în numeroase procese biologice și fiziologice din organism, inclusiv în modificările determinate în lizozomi și matricea extracelulară în timpul multiplicării normale și tumorale a celulelor. Enzima facilitează migrarea celulară, iar cea eliberată de spermatozoizi este un factor esențial în fecundarea ovulului. De asemenea, reprezintă unul din factorii activi din venin, iar secretată de unele bacterii favorizează propagarea în organism a unor germeni patogeni.

Hialuronidaza, cunoscută și sub denumirile de Lidaza[®], Ronidaza[®] etc., este greu solubilă în apă și posedă o activitate mică (64 U/A) se supune denaturării, acțiunii inhibitorilor enzimelor și conține un și r de impurități ce limitează utilizarea clinică. Întru rezolvarea acestor dezavantaje s-a obținut un derivat ce conține hialuronidaza pe bază de manitoli sau obținerea enzimei din bacterii lactice, însă, sunt mai toxice ca cele obținute din țesuturile animalelor, scindează doar acidul hialuronic,

dar nu influențează asupra condroitinului, condroitin sulfatului și glucosaminoglicanilor țesutului conjunctiv, ce amitează eficacitatea.

Hialuronidaza imobilizată, obținută printr-o metodă de nanotehnologie, a manifestat un efect hepatoprotector important la animalele cu hepatită toxică, indusă prin tetraciorura de carbon. Preparatul a determinat un efect anticoagulant, antiinflamator și antisclerotic. Efectul a fost însoțit de stimularea precursorilor multipotenți ai măduvei osoase, imobilizarea lor în sângele periferic și migrarea acestor celule în organele-țintă cu creșterea numărului celulelor parenchimatoase în ficat.

Hialuronidaza umană recombinantă, obținută prin ingineria genetică, a fost aprobată în S.U.A. în calitate de adjuvant ce crește absorbția și distribuția altor remedii injectabile (insulina, morfina, anestezice locale etc.).

Indicațiile. Preparatele hialuronidazei se indică la copii peste 12 ani și adulți în tratamentul complex al bolilor determinate de hiperplazia țesutului conjunctiv în:

- pulmonologie (pneumofibroză, tuberculoză, alveolită, tuberculoză),
- urologie și ginecologie (cistita interstițială cronică, procese aderențiale în bazinul mic, procese cronice ale endometriului etc.),
- ortopedie, chirurgie cosmetică (cheloizi după pierderea, traume, combustii, intervenții chirurgicale, plăgi cu regenerare lentă, contracturi ale articulațiilor, artrite, hematoame, procese aderențiale);
- dermatologie (scleroderma limitată de diferite localizări, cheloizi);
- oftalmologie (regenerarea liniei a corneei, hemoragii în corpul vitros, cataracta, retinopatii);
- pentru creșterea biodisponibilității preparatelor medicamentoase și diagnostice.

Reacțiile adverse. Printre reacțiile adverse se pot menționa: dureri, hiperemie și edem în locul administrării (atenție la pe parcursul a 48-72 de ore); reacții alergice, inclusiv anafilactice, rareori fibrilație ventriculară.

Contraindicațiile. Hialuronidaza este contraindicată în: tumori maligne, tuberculoză, boli infecțioase și inflamații acute, hemoragii recente (pulmonare, în corpul vitros), utilizarea concomitentă cu estrogenii, hipersensibilitate la preparat. Utilizarea în timpul gravidației și lactației este admisă numai în cazul în care efectul pozitiv depășește riscul pentru făt și copil.

Longhidaza reprezintă un conjugat dintre hialuronidaza obținută din testiculele de bovină și polioxidonul, care este o matrice cu masă moleculară mare ce posedă activitate biologică. Exerciță acțiune imunomodulatoare, de detoxifiere, antioxidantă. Datorită prezenței polioxidonului, exercită efect antiinflamator prin reglarea sintezei mediatorilor inflamației și crește rezistența la infecții cu intensificarea răspunsului imun celular. Avantajele longhidazei față de hialuronidază sunt: activitate mai mare, impuritățile proteice mai mici, regimul optim de dozare (5-7 injecții față de 15-20 ale hialuronidazei propriu-zise).

Lasonilul reprezintă o combinație dintre heparinoid și hialuronidaza utilizată în leziunile nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive precum entorse, contuzii, hematoame, edeme ale articulațiilor, cicatrice, hemoroizi, flebite și/sau

tromboflebite, tromboze superficiale, varice sau ulcer varicos. Hialuronidaza contribuie la creșterea permeabilității dermei cu difuziunea heparinoidului prin piele cu penetrarea în țesuturile adiacente și sange cu manifestarea proprietăților anticoagulante.

Citocromul C este o enzimă, care participă în procesele de respirație tisulară. Fierul, din componența enzimei, trece reversibil din formă oxidată în redusă. Din aceste considerente, preparatul intensifică procesele oxidative. Citocromul C se referă la preparatele antihipoxice.

Indicații. Pentru ameliorarea respirației tisulare în asfixia nou-născuților, stări astmatice, pneumonie cronică, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, hepatite, intoxicații și alte stări patologice, însoțite de dereglarea proceselor oxidative în organism. Citocromul C se utilizează în afecțiunile purulento-inflamatorii ale țesuturilor moi ale regiunii maxilofaciale, provocate, mai ales, de infecția anaerobă.

Iruaxol[®]. Preparat complex, care conține enzima clostridil peptidaza A și antibioticul cloramfenicol, care contribuie la curățarea enzimatică a plăgii, creșterea țesutului de granulație.

Indicații. Se utilizează în afecțiunile erozivo-ulceroase a mucoasei bucale de etiologie infecțioasă, maladiile inflamatorii ale parodontului, mai ales cu fenomene de abscedare și piroce din pungile parodontale, bolile proinflamatorii ale regiunii maxilofaciale (osteomielită, abces, flegmon, alveolită etc.).

Se utilizează topic sub formă de unguent.

Reacții adverse. Sunt posibile senzație de arsură, durere în zona aplicării, care trec de sine stătător.

Contraindicații. Intoleranța individuală la cloramfenicol.

Inhibitori enzimatici

Inhibitorii enzimatici sunt substanțele medicamentoase, utilizate în scopul inhibării activității enzimelor.

Clasificarea preparatelor utilizate ca inhibitori enzimatici

- **Inhibitorii enzimelor proteolitice:** aprotinină (Contrical[®], Gordox[®], Trasylol[®]).
- **Inhibitorii fibrinolizei:** acidul aminocaproic, acidul aminobenzoic, acidul tranexamic, aprotinina.
- **Inhibitorii enzimelor din diferite grupe:**
 - Anticolinesterazicele (neostigmină, piridostigmină etc.);
 - Inhibitorii MAO (fenelzină, tranilcipromină etc.);
 - Inhibitorii carboanhidrazei (acetazolamidă);
 - Inhibitorii xantinoxidazei (allopurinol);
 - Inhibitorii nitroxiidsintetazei (aminoguanidine, izoturon etc.);
 - Inhibitorii acetaldehiddehidrogenazei (disulfiram);
 - Inhibitorii enzimei de conversie (captopril etc.);
 - Inhibitorii neselectivi ai fosfodiesterazei (papaverină etc.);
 - Inhibitorii selectivi ai fosfodiesterazei-5 (sildenafil),

- Inhibitorii nespecifici ai ciclooxigenazelor (COX1 și COX 2) (diclofenac, indometacină etc.);

Inhibitorii selectivi de ciclooxigenază (COX2) (rofecoxib, nimesulid).

Aprotinina este o substanță de origine polipeptidică, care este capabilă să inhibe activitatea tripsinei, chimotripsinei, calicreinei, plasminei și altor proteaze, legându-se de lizina centrului activ al enzimelor proteolitice

Indicații. Pancreatită acută și cronică, profilaxia autolizei enzimatice a pancreasului în timpul operațiilor pe pancreas sau organele adiacente, hiperfibrinoliza, parotita postoperatorie acută, șocul sever de circulație, edemul angioneurotic, leziunile tisulare extinse și profunde

Reacții adverse. Reacții alergice. La bolnavii cu bypas coronarian sunt posibile fibrilație atrială, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, hipotensiune, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară ș.a.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, coagulopatia intravasculară diseminată.

În practica stomatologică aprotinina se utilizează în tratamentul proceselor inflamatorii ale mucoasei bucale în regiunea maxilofacială, afectărilor purulento-inflamatorii ale țesutului osos, întrucât diminuează activitatea enzimelor proteolitice și reduce procesele de alterație (tab. 58).

Tabelul 58

Preparate enzimatice și antienzimatice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Pancreatină Pancreatinum	Comprimate, 0,5 g.	Peroral, câte 0,5-1 g.
2	Festal [®] Festal	Drageuri nr 50.	Peroral, câte 1-2-3 drageuri în timpul sau imediat după luarea mesei
3	Tripsină Trypsinum	Fiole, 0,005, 0,01 g Flacoane, 0,005-0,01 g (se dizolvă înainte de administrare).	Inhalator și intramuscular, câte 0,005-0,01 g.
4	Hialuronidaza Hyaluronidasum	Flacoane, 0.1 g (64 UA)	Pentru administrarea sub țesut cicatriceal dizolvând preventiv cu 2 ml soluție 0,5% procaină.
5	Aprotinina Aprotinolum	Flacoane, 0000, 30000, 50000 UA (se dizolvă înainte de administrare).	Intravenos, câte 10000-20000 UA (se administrează lent)
6	Irujol [®] Irujol	Linguent, câte 10,0, 30,0, 50,0 și 100,0 g	Local (pe plagă), o dată sau de 2 ori pe zi.

CAPITOLUL XII. MEDICAMENTELE CE CONTRIBUIE LA STIMULAREA REGENERĂRII

Stimulatoarele regenerării sunt remedii care sporesc viteza și intensitatea proceselor de restaurare în organism. Ele pe larg se utilizează în practica stomatologică în tratamentul bolilor mucoase bucale, leziunilor parodontului și maxilarelor. Aceste substanțe medicamentoase accelerează procesele necesare pentru creșterea, divizarea și regenerarea celulelor, amplifică biosinteza bazelor purice și pirimidinice, acizilor nucleici, proteinelor structurale și enzimatice, fosfolipidelor, stimulează reproducerea ADN și au acest timp put fi utilizate diferite grupe de stimulatoare ale regenerării.

Restabilirea funcției organului după diverse lezări prin cauze distructive boli cauzate de infecții, suprasolicitare, intoxicare, hipoxie și alte acțiuni traumatizante obișnuite evoluează până la stadiul de regenerare reparativă, care precedează însășișterea funcțională și anatomică. În procesul regenerării leziunile necrotice se substituie cu țesut specific sau conjunctiv, se restabilesc elementele structurale și funcționale alterate: celulele viabile (proteinele, conținutul membranale celulare, mitocondriile lizozomale, rețeaua endoplasmatică etc.). Pentru stimularea acestui tip de regenerare este necesar, în primul rând, a distruge agentul care lezează, a înlătura țesuturile necrotice și a elimina apoi de alți factori care inhibă regenerarea (stresul, inflamația, infecția, pruritele care suprasolicită sistemul dento-maxilar, hipodamnia, dereglările circulației organice și țesuturilor etc.). Stimulatoarele regenerării sunt destinate pentru creșterea timpului plăcilor și calității proceselor de restaurare pentru accelerarea restabilirii organismului.

Concomitent cu regenerarea reparativă în stări patologice în organism are loc permanent procesul de regenerare fiziologică — substituția elementelor cu vîrstă scurtă uzate: elementele figurate sanguine, mucoasele tractului gastrointestinal, epitelul protector, pulpa etc. Acest proces poate fi dereglat sub influența substanțelor toxice, radiației, unor și de medicamente (antitumorale, imunodepresante, corticosteroizi, acid acetic, antibiotice, fenitiazonă, unele antibiotice etc.).

În aceste cazuri de asemenea, sunt indicate stimulatoarele regenerării. Pentru înfrîngerea regenerării fiziologice este necesar de a stimula divizarea (multiplicarea) celulară și biosinteza purinelor și pirimidinelor, acizilor nucleici, proteinelor enzimatice și structurale, fosfolipidelor formate din componentele aminoacizilor, monosaharidelor și grăsi esențiale, vitamine, minerale etc.). În nutriția insuficientă se dereglează procesele obișnuite tisulare, apare deficitul de energie necesară pentru procesele biosintetice. În aceste cazuri la pacienți evoluează un proces patologic, care deseori se manifestă în regiunea maxilofacială. De exemplu, unul din primele simptome ale hipovitaminozei vitaminelor hidrosolubile este inflamația mucoasei bucale (glosite, cheilite, stomatite etc.).

Această grupă de preparate este larg folosită de medicii stomatologi în tratamentul bolilor mucoasei bucale, parodontului și sistemului maxilofacial.

La baza reglării farmacologice a procesului de regenerare se află stimularea sintezei proteice și activarea mecanismelor de protecție, care asigură funcționarea organismului integru.

Pentru stimularea proceselor de regenerare pot fi utilizate diverse grupe de substanțe medicamentoase:

1. Preparatele vitaminice, mai ales a metabolismului plastic: acidul folic, vitaminele A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, K, PP, U.
2. Preparate enzimatice: enzimele proteolitice: hialinul.
3. Stimulatoarele biogene: extractul de alve, FIBS, Corpul vitros, peoxidistatul, propolisul, gumizolul, peloidina etc.
4. Preparatele anabolizante:
 - a) steroidene: nandrolonă, metandrostenolon, metilandrosteroidul etc.
 - b) nesteroidiene: mozină, orotat de potasiu, pentoxil, nucleinat de sodiu.
5. Stimulatoarele nespecifice ale regenerării de proveniență vegetală și animală: ulei de cătină a hă, ulei de măceș, suc de kalanchoe, ulei din semințe de struguri (Regesan)[®], insado, carbenoxolonă, carotină, linetol, maraslavină, plasmol, polimerol, solcoseryl, actavegină, bioseol, glucosamină, honsurid etc.
6. Imunostimulatoarele: levamisol, timalină, l-activină, prodigiozan, pirogenal, ribomunil etc.
7. Alte preparate: Acemină[®], Galascorbină[®], V-nivol[®], Livian[®], Spedian[®], Olsol[®], Popimerol[®].

Influența preparatelor vitaminice și enzimatice asupra proceselor regenerative este descrisă în capitolele respective („Vitaminele”, „Enzimele și antienzimele”).

Amplifică procesele de regenerație așa numitele stimulatoare biogene. La acestea se referă preparatele de proveniență vegetală sau animală (extract de alve, FIBS sau biostimulatorul Filatov, peloidină, gumizol etc.), care conțin substanțe, de regulă, de natură neidentificată, care manifestă acțiune stimulatorie nespecifică asupra organismului, îmbunătățesc procesele metabolice, activează regenerarea reparativă, sporesc protecția imună, posedă acțiune tonizantă generală. Mecanismul de acțiune a stimulatoarelor biogene este studiat puțin.

Actualmente stimulatoarele biogene în practica stomatologică se utilizează în terapia complexă a parodontitei și dieritelor bolii aftoase, uero-necrotice, gingivită, fisuri cronice ale buzelor, artrită, nevralgie a mucoasei bucale. Extractul din alve și FIBS se folosește parenteral în tratamentul parodontopatiilor.

Un biostimulator poate fi considerat și propolisul. Preparatul stimulează procesele regenerative, manifestă acțiune antiinflamatoare și antimicrobiană, produce anestezie locală. Sub formă de soluție alcoolică și unguent se folosește în tratamentul parodontopatiilor pentru anestezie în bolile uero-necrotice ale mucoasei bucale (aplicarea soluției alcoolice de 4%).

Efecte adverse - posibile reacții alergice, hiperemie la locul administrării.

Contraindicațiile biostimulatoarelor: stări acute cu febră, insuficiență cardiacă

severă, ateroscleroză pronunțată, hipertensiune arterială, forme active de tuberculoză pulmonară, nefroscleroză, dereglări acute ale digestiei, ciroză hepatică, tumori maligne, forma gravă de tireotxicoză, epilepsie, schizofrenie, psihoză maniacală depresivă.

Corpul vitros, stimulator biogen din corpul vitros al ochilor de bovine, manifestă acțiune analgezică, contribuie la resorbția cicatricelor, stimulează ontogeneza reparativă. Ameliorează starea generală, somnul, pofta de mâncare, mărește tonusul general al organismului. Ramolitică cheiurile, atenuează durerea.

Indicații: bolile parodontale cronice, insușite de fenomene destructive, paratezi ale cavității bucale, de hiperestezie a țesuturilor dentare dure, în calitate de remediu analgezic în nevralgia nervului trigemen, pentru ramolirea și resorbția țesutului cicatrizant, cicatrice după arsuri, postchirurgicale, cheiurile și altele, contracturile articulațiilor, radiculitele. Stimulează formarea calosului osos.

Mod de utilizare: se administrează câte 2 ml subcutan. Durata curei în nevralgie alcătuiește 8-10 zile, în tratamentul bolilor parodontale și modificărilor cicatrizante 20-25 de zile.

Contraindicații: boli infecțioase, procese inflamatorii acute, cașexie, nefrită, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă, tumori maligne.

FIBS[®] preparatul conține distilat din peluze (nămoluri terapeutice) de lămâie, cumarină și acid cinamic. Distilatul conține acizi humici, care stimulează activitatea macrofagelor, favorizează procesele reparative ale țesutului conjunctiv, manifestă acțiune antinflamatoare, crește tonusul parasimpatic, numărul limfocitelor în sângele circulant, scade hipercalcemia și tensiunea arterială. În ansamblu preparatul stimulează metabolismul, funcțiile organismului, procesele regeneratoare.

Indicații: blefarită, conjunctivită, cheratită, cororetinită, opacitatea cristalinului, retinită pigmentică, atrofia nervului optic, artrite, mioz, le, radiculita, ulcerul gastric și duodenal, ulcerele trofice ale pielii, afecțiuni inflamatorii ginecologice, în stomatologie procesele inflamatorii și distrofice trenante în țesutul parodontului pe fondal de imunitate scăzută.

Mod de utilizare: adulților câte 1 ml subcutan o dată pe zi timp de 30-35 de zile. În stomatologie se mai poate utiliza sub mucoasă în plica de trocare.

Efecte adverse: erupții cutanate, febră.

Contraindicații: afecțiunile cardiovasculare severe, hipertensiunea arterială, sarcina, în special în ultima ei jumătate, afecțiunile gastrointestinale acute, nefroză, nefrită. Contraindicații absolute sunt tumorile maligne, dereglările hormonale, reacțiile alergice.

Prodigiozanol substanță de natură polizaharidică, separată din *Bact. prodigiosum*, stimulează rezistența nespecifică a organismului, fagocitoză, diminuează componenta exudativă a inflamației, contribuie la regenerarea țesuturilor, mărește activitatea antibioticelor și altor substanțe chimioterapice. În stomatologie se poate utiliza pentru îndalțarea edemului tisular în regiunea maxilofacială, în tratamentul stomatitei afecționate recidivante și parodontozelor. Uneori după utilizarea lui poate avea loc hipertermie de scurtă durată.

Analgezicele steroidiene se utilizează pe larg în practica medicală în ca-

şee postoperatorie, infecţii grave, infarct miocardic, reţinerea creşterii la copii, consolidarea lentă a fracturilor etc.

În practica stomatologică anabolizantele steroidiene se utilizează pentru accelerarea formării calosului osos în terapia complexă a maladiilor parodontului pe fondul de patologie neuroendocrină, în subnutriţie, pierderea de proteină, fracturile maxilarelor la bătrani sau cașectizați osteomicelite.

Efecte adverse: retenție de apă și sodiu, hepatotoxicitate, virilism (la femei: dismenoree și amenoree, hirsutism, înăsprirea vocii la bărbați în perioada prepubertată, acnee, creșterea penisului, formarea semnelor sexuale secundare), ginecomastie, dureri în sâni, hipertrofie sau cancer nom de prostată (la bărbați în perioada postpubertată), miros nepăcurat din gură, greață, vomă, disfuncția ficatului, progresarea aterosclerozei, reacții alergice.

Contraindicații: hipervensilitate, cancerul prostatei, prostatită acută și cronică, cancerul glandei mamare, graviditate, perioada alăptării, hepatite acute, nefroză, glomerulonefrită, hipercalcemie.

La anabolizantele nesteroidiene se referă preparatele care sunt predecesorii bazelor purinice și pirimidinice sau produse ale hidrolizei parțiale ale acizilor nucleici. Spre deosebire de anabolizantele steroidiene, nu posedă activitate hormonală și sunt puțin toxice. Ele participă în procesele de sinteză proteică, stimulând biosinteza acizilor nucleici (activarea de substrat).

Îmbunătățind procesele metabolice, ele accelerează multiplicarea și creșterea celulelor, restabilirea masei și funcției organelor și țesuturilor alterate, activează leucopoieză, sporește activitatea leucocitară. Acționând asupra B limfocitelor pirimidinice sporește activitatea enzimelor ciclului Krebs, stimulează transformarea lor în celule plasmactice, care produc imunoglobulinele, contribuie la formarea anticorpilor, lizocimului, complementului, properdinei, interferonilor, creșcă capacitatea absorbantă a neutrofilelor și macrofagilor, influențează asupra activității unor organe ale organismului, manifestă acțiune antiinflamatoare.

Aceste preparate practic sunt lipsite de activitate androgenă. La utilizarea lor se activează procesele reparative în epitelu, țesuturile osoase și musculare. Ele accelerează regenerarea plăgilor, ulcerelor, mușorează volumul țesutului adipos, măresc masa mușchilor scheletici, contribuie la reținerea calciului în oase, accelerează formarea calosului osos.

Stimulatoarele nespecifice ale regenerării de proveniență vegetală și animală.

Preparatele deproteinizate (solcoseryl și actovegina), obținute din sângele bovinelor, sunt stimulatoare active ale regenerării. Ele se utilizează local sub formă de unguente, gel sau gelatină, pentru îmbunătățirea proceselor metabolice și accelerarea regenerării în procesele ulcero-necrotice, combustii, traume.

În practica stomatologică solcoseryl și actovegina se indică în stomatita ulcero-necrotică, gingivită, parodontită, combustii, ulcere trofice și de decubit a mucoasei bucale. Pentru îmbunătățirea trofică și accelerarea proceselor regenerative însoțite după ictus, infarct aceste preparate se administrează intravenos.

Solcoserylul reprezintă din punct de vedere chimic și biologic hemodializat

neantigenic, deproteinizat din sângele și țesuturile de lapte sănătoși. Conține un spectru larg de substanțe naturale micromoleculare (glicopeptide, nucleozide, nucleotide, aminoacizi, oligopeptide, macromelemente esențiale, electroliți și produse intermediare ale metabolismului glucidic și lipidic). Este un activator al metabolismului tisular. Preparatul crește asimilarea oxigenului de către celule, mai ales, în condițiile hipoxiei, menține și crește metabolismul, stimulează transportul glucozei, sinteza ATP accelerând regenerarea celulelor și țesuturilor și creând condiții pentru sinteza colagenului și creșterea țesutului de granulație. Afară de aceasta, preparatul stimulează angiogeneza, contribuind la revascularizarea țesuturilor ischemizate, accelerează reepitelizarea și închiderea plăgii. Solușionul de așemenen, manifestă efect membrano-stabilizant și citoprotector. Concomitent, în pasta Solușionul dental se conține anestezicul polidocanil care rapid abolеște durerea. Pasta posedă proprietăți aderive față de mucoasa bucală, formând pe ea o peliculă protectoare.

Indicații. sub formă de pastă aderivă solușionul se utilizează în boile inflamatorii ale mucoasei bucale: stomatite (incisivă afioasă), gingivite, parodontite cheilitice (inclusiv zăbăluță angulară, stomatită angulară), herpes simplu, decubituri de la proteze dentare, pericoronarită, de așemenen, după înlăturarea depunerilor dentare, chiureta, extracție dentară. Sub formă de gel preparatul se utilizează pentru tratamentul primar al tuturor tipurilor de afecțiuni ulcerose (ulcere varicoase, ulcere aștruce, decubituri), arsuri, ulcere trofice. Pentru tratamentul afecțiunilor locale ale pielii după formarea granulațiilor proaspete, preparatul sub formă de unguent se utilizează pentru atingerea epitelizării complete. Soluția injectabilă de solușion se utilizează pentru tratamentul endarteritei obliterante, insuficienței venoase cronice cu afecțiuni trofice, combuștiunilor grave, pentru accelerarea regenerării plăgilor care dificil se supun altui tratament.

Mod de utilizare. soluția pentru infuzii se utilizează zilnic sau de câteva ori pe săptămână cu viteza 20-40 picături pe minut pe parcursul a 10-14 zile. Soluția injectabilă se administrează zilnic în endarterita obliterantă, când este dereglată cicatrizarea plăgilor, câte 5-6 ml intravenos sau intraarterial. Unguentul și gelul se aplică într-un strat subțire pe suprafața afectată de 2-3 ori pe zi. Epitelul proaspăt format la marginile plăgii se prelucerează cu unguent care conține solușion. La necesitate, tratamentul se efectuează în asociere cu antibiotice. Pasta dentară aderivă în afecțiunile mucoasei bucale se utilizează de 3-5 ori pe zi, după mese și înainte somnului. Prelabil, porțiunea afectată se usucă cu un tampon de vată sau 1 cm, apoi într-un strat subțire se aplică pasta repartizând-o și umezând-o cu vârful degetului, imbuat în apă. Pe contul proprietăților aderive, pasta se păstrează pe porțiunea afectată timp de 3-5 ore, accelerează procesul de regenerare aproximativ cu 10%, mediat după aplicare, înlătură senzația de durere.

Reacții adverse. sunt posibile reacții alergice, usturime neînsemnată. În cazuri rare se modifică senzațiile gustative și colorarea dinților.

Contraindicații. hipersensibilitate la componentele preparatului. Cu precauție se utilizează în timpul gravidității.

Interacțiuni cu alte medicamente. soluția cu solușionul nu se va amesteca cu alte medicamente, afară de soluția izotonică cu clorură sodică.

Formele farmaceutice: comprimate câte 0,2 g, soluție pentru injecție (2,5, 10 ml), care conține în 1 ml 0,0425 g de preparat, soluție pentru infuzii (250 ml), care conține în 1 ml 0,00425 (0,0085) g unguent în tub 20 g (în 1 g se conține 0,00415 g substanță activă). Pasta adezivă Solcoseryl-dental pentru uz topic în stomatologie 5 g în tub (în 1 g se conține 0,002125 g substanță activă și 0,01 anesteticul polidocanol).

Biosed extract din planta *Sedum murellum* L. Sporește procesele metabolice și regenerative manifestă acțiune tonizantă generală și antiinflamatoare.

Indicații: terapia complexă a bolilor parodontale inflamatorii și distrofice.

Mod de utilizare: se administrează sub mucoasă în regiunea plăcii de trecere, subcutan sau intramuscular. Adulților câte 1-2 ml (până la 3-4 ml) zilnic. Cura de tratament – 20-30 injecții.

Efecte adverse: posibile hiperemie, reacții alergice în locul injectării.

Glucosamina este substanța care se folosește în organism la sinteza substanței de bază a cartilajului – proteoglicanilor și acidului hialuronic din lichidul sinovial. Preparatul compensează deficitul endogen de glucosamină, stimulează biosinteza proteoglicanilor, inițiază procesul de fixare a sulfatilor în sinteza acidului condroitinsulfuric, sporește depozitarea calciului în țesutul osos, contribuie la restabilirea cartilajelor afectate.

Indicații: osteoartrită temporo-mandibulară primară și secundară.

Mod de utilizare: se administrează intern o dată pe zi. Cura de tratament – 6 săptămâni.

Contraindicații: intoleranță individuală la fenilketonurie.

Efecte adverse: rare tulburări dispeptice, meteosism, dureri constipație.

Plasmol preparat din sângele uman, posedă proprietăți biostimulatoare și analgezice.

Indicații: modificări distrofice în țesutul parodontal, nevralgii, nevrite însoțite de durere, procese inflamatorii cronice în regiunea maxilofacială.

Mod de utilizare: se administrează subcutan câte 1 ml în fiecare zi sau, peste zi. Cura de tratament – 10 injecții.

Contraindicații: insuficiență cardiacă decompensată, nefrită, endocardită, procese inflamatorii acute. Nu se permite efectuarea concomitentă a fizioterapiilor.

Sue de kalanchoe posedă acțiune antiinflamatoare, contribuie la curățarea plăgilor de țesutul necrotizat, stimulează cicatrizarea plăgilor.

Indicații: reacții inflamatorii active în țesutul parodontului, afectări ulcerose ale mucoasei bucale de origine bacteriană, plăgi infectate, lezări termice și mecanice ale mucoasei bucale și buzelor.

Mod de utilizare: se administrează local sub formă de aplicații a preparatului încălzit până la 37°C pe regiunea afectată pe 10-15 min de 3-4 ori pe zi. Cura de tratament – 15 zile.

Ulei de măceș (oleum Rosae) conține acizi grași saturați și nesaturați, carotinoizi, tocoferoli. Manifestă acțiune antiinflamatoare grație efectului antioxidant, contribuie la regenerarea țesuturilor.

Indicații: se utilizează în afectările descuamative, erozivo-ulcerose ale mucoasei bucale, discheroatoze.

Mod de utilizare: se administrează topic sub formă de aplicații pe mucoasă de 1-2 ori pe zi. Se utilizează, de asemenea, ca bază pentru pansamentele gingiva c. În hipovitaminosa A se administrează intern câte 1 linguriță de 2 ori pe zi.

Uleiul din semințe de struguri (Regesan[®]) reprezintă un lichid dens de culoare verde închis ce conține 80% acizi grași nesaturați, tocoferoli și proantocianide. Manifestă efect citoprotector și regenerativ prin intermediul principalilor acizi grași nesaturați, predecesori ai prostaglandinelor.

Indicații: Se utilizează ca remediu citoprotector și regenerativ în afecțiunile însoțite de deteriorarea pielii și mucoaselor, în traume, combustii, ulcere trofice; în unele afecțiuni gastrointestinale (esofagite erozive, ulcere gastroduodenale, colite cronice), unele patologii chirurgicale (hemoroizi, osteomelite, hemangioame); tratamentul topic al plăgilor, la sugari în tratamentul intertrigoului.

Carbenoxolona (Bioral[®]) se obține din zmeur dulce. Este destinsă pentru tratamentul topic al stomatitelor, stimulează producerea mucusului ce posedă proprietăți protectoare.

Indicații: inflamația mucoasei bucale fără simptome de infectare.

Mod de utilizare: gelul se aplică pe porțiuni afectate după mese. Curs de tratament - 3 săptămâni.

Efecte adverse: uneori reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat. Proces infecțios în cavitatea bucală.

Forma farmaceutică: gel în tub câte 15 g (în 1 g de gel - 0.02 g carbenoxolona de sodiu).

Carotolina (carotolinum), preparat ce reprezintă extract uleios de carotinoizi din fructe de măceș.

Indicații: vezi ulei de măceș.

Forma farmaceutică: flacoane a câte 100 ml.

Maraslavina se determină în componența preparatului care reprezintă extract dintr-un șir de plante medicinale (pelin, cimbru, piper negru, ș.a.), ce conțin substanțe biologice active. Manifestă acțiune antibacteriană, antiinflamatoare, astringentă.

Indicații: parodontite.

Mod de utilizare: soluția se administrează local sub formă de gargarizări (clătiri) și aplicații în pungile parodontale. Meșele din vată, înmuiate cu preparat, se aplică pentru 5-6 minute pe gingie și în pungile gingivodentare. Procedura se repetă de 5-6 ori pentru fiecare la o ședință, ultimul tampon se lasă până la apariția senzațiilor de arsură.

Efecte adverse: este posibilă hipertermia corporală neînsemnată.

Forma farmaceutică: flacoane a câte 100 ml.

Ulei de cătină albă (oleum Hippophae) conține amestec de carotină și carotinoizi, tocoferoli și gliceridele acizilor oleic, linoleic, palmitic, stearic. Contribuie la regenerarea tisulară.

Indicații: administrarea în afectările descuamative, erozivo-ulceroase ale mucoasei bucale, discheratoze, afectări induse de radiație ale pielii și mucoaselor în regiunea maxilofacială.

Mod de utilizare: în stomatologie se utilizează local. 1 leul se aplică pe suprafețele afectate după prelucrarea prealabilă și înlăturarea masei necrotice. Prelucrarea se repetă de 2-3 ori pe zi.

Accemin[®] reprezintă sarea de sodiu a acidului α -aminocaproic, care accelerează epurarea masei necrotice, reduce exudația și stimulează regenerarea țesuturilor.

Indicații. În stomatologie se utilizează în tratamentul ulcerelor trofice cu regenerare lentă, afecțiuni ulcero-necrotice ale mucoasei cavității bucale. Se aplică pe suprafața leziunilor 1-2 ori pe zi timp de 10-20 zile.

Calascorbina[®] este un preparat combinat ce conține acizi: ascorbic și galic. Manifestă efectele vitaminei C și acțiunea astringentă a galatului de vâdii. Se utilizează în gingivite, periodontite și stomatite.

Vimcol[®] conține linetol, vinilină, citral și se indică în tratamentul ulcerelor trofice, afecțiunilor actinice, chimice și altele leziunilor ulcero-necrotice în cavitatea bucală. Se livrează sub formă de aerosol.

Lavian[®] este un compus ce conține linetol, untură de pește, tocoferol acetat, benzocaină, ulei de floarea soarelui și levănțică, alcool etilic 95%. Se aplică în afecțiunile mucoasei cavității bucale.

Spedian[®] este un liniment ce conține tetracaină, benzocaină și ulei de spermăcet. Se utilizează prin aplicarea de 3-5 ori pe zi pe suprafețele lezate.

Olasol[®] (olasolum) este un preparat combinat care conține ulei de cătină albă, cloramfenicol, anestezină, acid boric.

Indicații: se utilizează pentru accelerarea regenerării proceselor inflamatorii torpide, tratamentul stomatitelor erozive și ulcerose de natură bacteriană, leziunilor traumatiche ale mucoasei bucale.

Mod de utilizare: aerosolul se aplică pe suprafața lezată pe 3-4 secunde după curățirea prealabilă a plăgii de mase necrotice, zinc sau peste 1 zi în tratamentul afecțiunilor traumatiche ale mucoasei bucale. Irigarea se repetă de 2-3 ori pe zi. Durata tratamentului - nu mai puțin de 5-7 zile.

Contraindicații: intoleranța față de componentele preparatului.

Forma farmaceutică: aerosol în balon câte 60 și 120 ml.

Popiminacrol[®] reprezintă soluție standardizată a leșiei din lacul Pomor (Bulgaria), care conține macro- și microelemente, substanțe coloidale importante pentru organismul uman. Manifestă acțiune antinflamatoare, analgezică nesemnificativă, stimulează fagocitoza, regenerarea țesuturilor, micșorează permeabilitatea vasculară.

Indicații: gingivite, parodontite, parodontoză, mai ales cu hemogenie, gingivostomatite. Se poate utiliza, de asemenea, pentru profilaxia afecțiunilor gingivale (pasta Pomorin).

Metoda de tratament: tratamentul îl efectuează stomatologul. Se utilizează sub formă de gargarisme, tamponare și pansamente pe gât.

Efecte adverse: sunt posibile reacții alergice.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat.

Se poate utiliza în asocieri cu antibiotice, vitamine.

Forma farmaceutică: soluție în flacoane câte 100 ml.

În terapia actuală, pentru regenerarea dentinei se utilizează o serie de substanțe noi cum sunt:

- **BMP (Bone Morphogenetic Protein)** - stimulează proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare de pulpa dentară (pulp progenitor cells)
- **Dexametazonă** - stimulează diferențierea odontoblaștilor din pulpa dentară
- **Dexodent** - obturează canalele radiculare
- **Hidroxiidul de calciu** - stimulează diferențierea celulară din pulpa dentară și favorizează mineralizarea.

Proteina morfogenetică osoasă 2 sau BMP aparține suprafamiliei TGF beta a proteinelor. Se localizează pe cromozomul 20 (20p12). Joacă un rol important în dezvoltarea oselor, cartilajelor, proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare de pulpa dentară. Mai este implicat și în diferențierea celulelor cardiace și celulelor epiteliale mezenchimale de tranziție. Derivarea dinților este reglementată prin interacțiuni epiteliale-mezenchimale și semnalizarea lor moleculară reciprocă. Proteina morfogenetică osoasă 2 (BMP) este cunoscută ca una dintre inducții de dezvoltare a dinților.

Pulpa dentară conține celule stem care pot prolifera și diferenția în odontoblaște cu formarea ulterioară a dentinei. Odontoblaștii deteriorați pot fi înlocuiți cu populații noi generate de odontoblaști derivați din celule stem din pulpa. După stimularea fizică sau în urma unor malocluzii cum ar fi cari și proceduri operative celulele stem din pulpa sunt mobilizate pentru a prolifera și a se diferenția în odontoblaște de morfogenează care eliberează din matricea dentinei înconjurătoare țesut necesar regenerării pulpare.

Proteinele morfogenetice osoase (BMP) sunt un grup de factori de creștere, de asemenea, cunoscute sub numele de citokine și agenți metabolici.

BMP interacționează cu receptori specifici de pe suprafața celulelor denumite receptori de proteine morfogenetice osoase (BMPRs) (site de semnalizare care implică BMP). BMPRs sunt importante în dezvoltarea sistemului nervos central și cartilajului, precum și dezvoltarea osoasă postnatală. De regulă, dereglarea BMP de semnalizare poate afecta embrionul în dezvoltare.

BMP recombinante umane sunt utilizate în ortopedie și traumatologie în fuziuni vertebrale, pseudartroze și în chirurgie orală. BMP provoacă cea mai mare inducție de os comparativ cu orice altă BMP și este larg utilizată în practica implantologică și în chirurgia oro-maxilo-facială. BMP pentru uz clinic este obținută cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant (BMP uman recombinant - rhBMPs).

Contraindicații: proteinele morfogenetice osoase nu se recomandă a fi utilizate în orice tip de fuziune a coloanei vertebrale. Există studii că această terapie provoacă umflarea țesuturilor moi, tulburări de deglutiție și influență nefastă asupra aparatului respirator.

Dexametazona stimulează diferențierea odontoblaștilor din pulpa dentară. Are proprietăți antiinflamatorii și imunosupresoare. Aceasta este de 25 de ori mai puternică decât cortizolul în efectul său glucocorticoid, posedând concomitent efect minim mineralocorticoid.

Strategiile de regenerare a pulpei dentare necesită identificarea precursorilor capabili să se diferențieze în celule odontoblaste sau să formeze dentina reparatorie după un proces distructiv. Pericitele au capacitatea de a da naștere la osteoblaste, condrocite și adipocite, fapt care a condus la sugestia că celulele odontoblaste ar putea deriva din aceste celule perivascularale (tab. 59).

În scopul obținerii perspectivelor noi în această ipoteză, s-au investigat efectele dexametasoniei, utilizată pentru a induce diferențierea osteogenă *in vitro*. Pulpă dentară umană conține pericite identificate prin expresia lor de celule fine de actină musculară și morfologia lor specifică. Dexametasonia participă la proliferarea celulară, măbind semnificativ numărul de celule fine de actină musculară eficiente pentru pulpă dentară.

Dexametasonia stimulează fosfataza alcalină, induce transcrierea, codifică markerii odontoblastice major și sinteza proteinei sintetice. Preparatul stimulează numărul de celule care exprimă SFRP-1 (un marker al celulelor stem mezenchimale). Datele obținute indică faptul că glucocorticoizii induc formarea celulelor stem derivate din celulele pulpei dentare pentru a forma celule odontoblaste. Aceste rezultate oferă noi perspective în elucidarea mecanismelor celulare și moleculare care conduc la dentinogeneza reparatorie.

Alte mecanisme de acțiune:

- Inhibă formarea mediatorilor inflamației – prostaglandinelor, leucotrienelor, histaminei, serotoninei, chininelor
- Reduce sensibilitatea receptorilor țesutari față de mediatorii inflamației
- Blochează dilatarea caparelor, adhezia, migrația leucocitelor (acțiune antiproliferativă). Glucocorticoizii blochează activarea sistemului complementului, coagulabilității sângelui și sistemului plasmatic – fibrinolizina, reduc capacitatea fibroblastilor de a prolifera (deprimă faza productivă a inflamației).
- Stabilizează membrana lizozomilor și eliminarea enzimelor lizozomale cu activitate proliferativă (suprimă faza alternativă a inflamației).

În practica modernă, dexametasonia este utilizată atât ca un material de obturație a canalelor radiculare, cât și în asociere cu alte componente care si mulează remineralizarea țesuturilor ca material de obturație a cavităților carioase profunde (în coajă direct sau indirect). Mai este utilizată și ca soluție pentru infiltrații locale de sine stătătoare sau amestecată cu alte preparate – ca lincomicina (antibiotic) și lidocaina (anestezic local) pentru tratamentul unor malodori gingivale sau chiar tratamentul unor procese inflamatorii în periodonțiu (periodontita cronică apicală), cât și cele marginale cronice.

Devodent (Alpha-Beta Dental), produs antiseptic care nu provoacă iritații și nu se dizolvă, este utilizat pentru obturarea canalelor radiculare. Previne pătrunderea microorganismelor și a toxinelor acestora în țesuturile periapicale, previne apariția și înlătură procesul inflamator în periodonțiu apical, este radioropa etc. Acțiunea antiseptică a pastei durează pe parcursul a câteva ore după aplicare în canalul radicular, cu scopul de a stopa acțiunea bacteriilor restante după extriparea pulpei, fie prin metodă vitală, fie prin metoda devitală. Devodentul, de asemenea, manifestă efect antiinflamator.

Hidroxidul de calciu stimulează diferențierea celulară din pulpa dentară și favorizează mineralizarea. De asemenea, posedă efect bactericid și bacteriostatic, acționează prin inhibarea acțiunii osteocastelor prezente în zona de rezorbție dentară și favorizează repararea proceselor periapicale.

Distrugerea vieții bacteriene este dependentă de condițiile legate de creșterea și multiplicarea lor, printre care sunt factori fizico-chimici precum sunt temperatura, pH-ul, presiunea osmotică, concentrațiile de oxigen, bioxid de carbon și substratul.

Succesul utilizării hidroxidului de calciu ca material de obturație a canalelor radiculare, atât provizoriu, cât și permanent, se datorează disocierii chimice în calciu și ioni de hidroxil. Acțiunea lui asupra țesutului și bacteriilor prezente, capacitatea sa de a stimula refacerea țesuturilor prin inducerea mineralizării confirmă acțiunea biologică a hidroxidului de calciu. Superioritatea sa antibacteriană în comparație cu alte substanțe a fost demonstrată în multiple cercetări din domeniu.

Hidroxidul de calciu are două proprietăți enzimatice: proprietatea inhibării enzimelor bacteriene prin intermediul ionilor hidroxil care acționează asupra membranei citoplasmice a bacteriilor (efectul antibacterian) precum și activarea enzimelor tisulare, cum ar fi fosfataza alcalină, care exercită o influență sporită asupra procesului de mineralizare.

Hidroxidul de calciu este un agent antibacterian excepțional datorită pH-ului crescut. Sistemele enzimatice esențiale ale bacteriilor se localizează pe membrana citoplasmică care se implică în ultimele etape de formare a peretelui celular, participă la biosinteza lipidelor, sunt responsabile pentru transportul de electroni și sunt implicate în procesul de fosforilare oxidativă. Formată dintr-un strat dublu fosfolipoproteic, acționează ca o barieră osmotică a substanțelor ionizate și pentru moleculele mari, fiind permeabilă pentru ioni de sodiu și amoniac (permeabilitate selectivă). Atunci când este necesar, ele produc proteinaza care hidrolizează proteinele și aminoacizii, deoarece bacteriile sunt în general incapabile să folosească macromolecule.

Enzimele localizate în membrana citoplasmică se implică la transportul substanțelor în interiorul și exteriorul celulei, prin structurarea peretelui celular și activitatea respiratorie. Enzimele extracelulare acționează asupra carbohidraților, proteinelor și lipidelor care prin intermediul hidrolizei, favorizează digestia.

Prin urmare, sistemele enzimatice ale membranei citoplasmice au funcții primordiale în metabolismul, creșterea și diviziunea bacteriilor.

Acțiunea biologică a hidroxidului de calciu. Hidroxidul de calciu, în afară de acțiunea sa antibacteriană, mai are capacitatea de a activa enzimele țesutului care favorizează refacerea țesutului prin remineralizare. pH-ul ridicat al hidroxidului de calciu activează fosfataza alcalină. Ultima este o enzimă hidrolitică care acționează prin intermediul eliberării de fosfat anorganic din esteri de fosfat. Această enzimă poate separa esteri fosforici, eliberând ioni de fosfat, care interacționează cu ioni de calciu din sânge, formând fosfatul de calciu în matricea organică. Acest precipitat este unitatea moleculară a hidroxiapatitei.

Hidroxidul de calciu, în contact direct cu țesutul conjunctiv, generează o zonă de necroză, alterează starea fizico-chimică a substanțelor intercelulare care prin ruperea

de glicoproteine pare să determine denaturarea proteică. Formarea țesutului remineralizat după contactul hidroxidului de calciu cu țesutul conjunctiv a fost observat la a 7-10-a zi.

Mecanismul de acțiune a hidroxidului de calciu poate fi modificat în prezența dioxidului de carbon (acid slab), care, prin intermediul unor reacții chimice, se transformă în carbonat de calciu. Produsul astfel format este lipsit de proprietăți biologice și bacteriologice datorită epuizării pH-ului.

Avantajele principale.

- acțiune antiseptică și bactericidă,
- coagularea și solubilizarea țesuturilor necrotice,
- stimularea formării dentinei reparative (în coafa, indirect) și a proceselor de regenerare cu formarea punții dentinare (în coafa) direct,
- acțiunea antitoxică (prin denaturarea enzimelor și toxinelor microbiene infiltrate în dentină și stratul periferic al pulpei dentare),
- compatibilitatea biologică înaltă, lipsa efectelor cancerigene, teratogene și toxice generale.

Dezavantajele

- alcalinitatea crescută – poate provoca necroza pulpară,
- formarea denticulilor care poate duce la obturarea canalelor radiculare ale dintelui.

Materialele utilizate în calitate de obturații curative în terapia odontoreparativă pot fi:

- **Autopolimerizabile:** Dycal[®] (Dentsply[®]), Calceur[®] (Voco[®]), L. fe[®] (Kerr Hawe[®]) etc. Sunt paste bicomponente amestecate în proporții egale înainte de folosire.
- **Fotopolimerizabile:** Calcimol I.C.[®] (Voco[®]), Ultra Blend[®] (Ultradent[®]) etc. Sunt paste monocomponente. Se aplică punctiform pe fundul cavității carioase în locul de proiecte a cornelor pulpare. Aceste paste pot servi și în calitate de obturații izolatorii, fiind aplicate pe tot planșeul cavității carioase.

Materiale utilizate ca obturații de canal radicular: Biocallex[®], Endoflax[®], Endocal[®] (Ultradent[®]), Calceibiotic Root Canal Sealer - CRCS[®] etc.

Factorii de creștere cum ar fi:

- Biodentina[®]
- VEGA[®] (*angiogenic growth factor*)
- TGF[®] (*transforming growth factor*)
- Insulina ca factor de creștere (*insulin-like growth factor*) este formulă terapeutică din proteine recolate din sângele pacientului. Printre aceste proteine se disting factorii de creștere, care stimulează și grăbesc refacerea țesutului.

Biodentina[®], un trisilicat de calciu comparabil, a fost obținut în calitate de substituent al dentinei în cavitățile adânci. Biodentina este biocompatibilă și, în contact cu țesuturile viabile, a demonstrat activitate biologică. Proprietățile Biodentinei sunt similare cu cele ale dentinei. Rezistența la compresiune și modulul de elasticitate sunt comparabile cu cele ale dentinei. Mai mult ca atât, nu a fost raportată decolo-

zarea coronară. Materialul se setează în 12 minute și este capabil să reziste deteriorării fiind utilizat ca obturație temporară. Grație proprietăților mecanice excelente, comparabile cu cele ale dentinei, Biodentina poate fi recomandată în cazul dinților imaturi slăbiți.

VEGA[®] (angiogenic growth factor) este responsabil de a stimula creșterea și formarea unor vase sanguine noi, capabile de a participa în procesul de remineralizare. Angiogeneza este un proces fiziologic, unde are loc formarea de vase sanguine din vasele sanguine preexistente. Este diferită de vasculogeneză unde are loc formarea *de novo* a celulelor endoteliale din precursorii celule or din mezoderim.

TGF[®] este o proteină care controlează proliferarea, diferențierea celulară și alte funcții ale celulelor. Are loc interacțiunea între cimentul pe bază de silicat de calciu și pulpa dentară. La aplicarea acestui preparat direct pe pulpa dentară, se induce formarea dentinei reparatorii datorită și nu doar secreției de emențelor reparatorii din pulpa dentară. Acest efect benefic al preparatului poate fi aplicat în tratamentul dinților imaturi cu leziuni carioase profunde sau în urma unor traumatisme.

Insulina ca factor de creștere (Insulin-like growth factor) sunt niște proteine care au o secvență asemănătoare cu insulina. Joacă un rol important în proliferarea celulară și inhibă moartea programată a celulelor (apoptoză). Are importanță în reglarea dezvoltării neuronale, inclusiv neurogeneză, mielinizare, geneza sinapsei și ramificării dendritice.

Biodentina[™] - un trisilicat de calciu comparabil, a fost obținută în calitate de substituent al dentinei în cavitățile adânci. Biodentina[™] este biocompatibilă și în contact cu țesuturile vitale, a demonstrat activitate biologică. Proprietățile Biodentine[™] sunt similare cu cele ale dentinei. Rezistența la compresie și modulul de elasticitate sunt comparabile cu cele ale dentinei. Mai mult ca atât, nu a fost raportată decolorarea coronară. Materialul se setează în 12 minute și este capabil să reziste deteriorării fiind utilizat ca obturație temporară. Grație proprietăților mecanice excelente, comparabile cu cele ale dentinei, Biodentina[™] poate fi recomandată în dinți imaturi slăbiți.

Tabelul 59

Preparatele ce contribuie la procesele regenerative

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1	Mentloracil Methyluracilum	Comprimate, câte 0,5 g Supozitoare, câte 0,5 g Linguent 10% - 25,0 g, 50,0 g	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (în timpul mesei) În rect de 1-4 ori pe zi Extern o dată pe zi.
2.	Extract fluid de Aloe pentru injecții Extractum Aloe fluidum pro injectionibus	Fiole, câte 1 ml Liniment, câte 50,0 g	Subcutan (în procesele inflamatorii cronice) și în aplica de trecere a mucoasei bucale (pentru stimularea proceselor regenerative în bolile parodontale) Pe porțiunea afectată de 2-3 ori pe zi.

3	Carotolina Carotinum	Flacoane, câte 100 ml	Extern. Aplicați pe porțiunile lezate ale mucoaselor bucale și buzelor, în eroziuni, ulcere, fisuri și combustii
4	Corp vitros Corpus vitreum	Fiole, câte 2 ml	Subcutan, câte 2 ml o dată pe zi
5	Apilac Apilacum	Comprimat, câte 0,01 g. Supozitoare, câte 0,005 și 0,01 g. Unguent 3% 50,0 g.	Sublingual, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi Câte 1 supozitor în rect de 2-3 ori pe zi. Pe porțiunile afectate de 2 ori pe zi
6	Suc de Kalanchoe Succus Kalanchoës	Flacoane, câte 20 ml și 100 ml Fiole, câte 10 ml	Local, pentru irigarea plăgilor, ulcerelor (o dată pe zi sau peste o zi).
7	Insadol Insadolum	Comprimat, câte 0,035 g Flacoane, soluție 2,5% - 30 ml	Câte 1 comprimat de 3 ori pe zi (până la mese). Câte o linguriță o dată pe zi, până la mese.
8	FIBS FIBS	Fiola, câte 1 ml	Subcutan, câte 1 ml zilnic
9	Solcoseryl Solicoserylum	Comprimat filmat, câte 0,2 g Fiola, câte 2 ml, 5 ml și 10 ml (în 1 ml - 0,0425 g extract) Flacoane, soluție câte 250 ml (în 1 ml - 0,0425 și 0,0085 g extract) Unguent (cremă, gel), câte 20,0 g și 30,0 g (în 1,0 g - 0,00207 și 0,00415 g extract) Unguent (gel), câte 5,0 g (în 1,0 g - 0,0083 g extract) Pastă (stomatologică), câte 5,0 g	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi Intravenos, câte 5-20 ml (în 200-500 ml soluție izotonică de glucoză sau clorură sodică). Intramuscular, câte 5 ml Intravenos, câte 250-500 ml, perfuzie (20-40 picături/minut zilnic sau peste o zi) Aplicație pe porțiunea afectată de 1-3 ori pe zi În sacul conjunctival câte 1-2 picături de 2-4 ori pe zi Aplicație pe porțiunea afectată după mese și înainte de somn.

Capitolul XIII. MODIFICAREA METABOLISMULUI ȚESUTURILOR DENTARE DURE

În practica stomatologică cu scopul reglării metabolismului în țesuturile dentare dure și osului se folosesc mai des remedii care conțin micro- și macroelemente (calciu, fosfor și fluor) necesare pentru creșterea normală, dezvoltarea și formarea țesuturilor dentare dure (smaltului și dentinei) și osului, de asemenea, pentru restabilirea și consolidarea lor. În calitate de matrice anorganică a osului și țesuturilor dentare dure servește grila (rețeaua) spațială din hidroxiapatite, în componența cărora sunt incluși ioni de calciu și fosfor, de asemenea, ioni de fluor, zinc, stronțiu, fier, mangan, cupru, siliciu și alte microelemente.

Rezistența smaltului la acțiunile patogene depinde de echilibrul a două procese dinamice: demineralizarea și remineralizarea. Scăderea activității proceselor de remineralizare sau, dimpotrivă, sporirea demineralizării duce la pierderea de către țesuturile dure a componentelor minerale, fiind o manifestare de dizolvare specifică a hidroxiapatitei. Acest mecanism este unul din principalele în reducerea rezistenței țesuturilor dentare dure în special spre procesul cariat. Introducerea în țesuturile dentare dure și os a calciului, fosforului, fluorului și altor microelemente contribuie la restabilirea componenței minerale, intrucât creează condiții pentru recristalizarea hidroxiapatitei.

Caracterul și gradul de severitate a procesului patologic determină forma și metoda de administrare a lor. Preparatele calciului, fosforului, fluorului și altor micro- și macroelemente se administrează intern sub formă de comprimate, drajeuri, pulberi, soluții, mai rar sub formă de injecții. Acțiunea locală constă în aplicarea preparatelor în soluții, geluri, paste, lacuri, cimenteuri direct pe suprafața dintelui sau prin electro- și sonoforeză.

Unul din tipurile de acțiune locală asupra țesutului dentar dur este terapia remineralizantă. Mineralizarea artificială a secundară (remineralizarea) țesuturilor dentare dure este posibilă intrucât permeabilitatea smaltului și dentinei pentru ioni și moleculele substanțelor chimice este foarte mare. Ioni elementelor minerale se sedimentează (precipitează) pe baza organică, formând substanță cristalină sau se include în structura cristalelor nedistruse ale apatitei smaltului.

Baza soluțiilor remineralizante o alcătuiește sărurile de calciu, fosfor și fluor. Soluțiile se folosesc mai des sub formă de apă caldă, mai rar pe calea electroforezei. Indicația principală pentru terapia remineralizantă este prezența petelor unice sau multiple (demineralizare de focar), caria inițială, hipoplazia smaltului dentar, caria multiplă. În aceste cazuri deopotrivă cu terapia remineralizantă, când este obligatorie a tratamentului eficient a demineralizării de focar, este utilizarea zilnică a pastelor de dinți care posedă proprietăți remineralizante.

Pentru tratamentul local al bolilor țesuturilor dure dentare înainte pe larg se utilizau așa-numitele remedii impregnate capabile să satureze țesuturile decalcinate ale dintelui cu compuși chimici care amplifică mineralizarea lor. Proprietăți impregnate posedă unele microelemente și săruri ale metalelor grele, de exemplu, compuși de argint (soluție de 4% de azotat de argint) și zinc (soluție 10% de clorură de zinc). Indicațiile principale pentru administrarea preparatelor impregnate sunt aceleași, ca și pentru remediile remineralizante. Actualmente remediile impregnate se folosesc relativ rar deoarece provoacă un șir de consecințe nefavorabile ale impregnării (de exemplu, înnegrirea dintelui după utilizarea nitratului de argint, ce face imposibilă utilizarea lui în regiunea dinților frontali) și se înlocuiesc cu medicamente pentru terapia remineralizantă.

În complexul remedierilor pentru acțiune locală asupra dentinogenezei un loc deosebit îl ocupă substanțele odontotrope, acțiunea cărora este bazată pe stimularea proprietăților de protecție a puștii dentare (manifestare a căreia este formarea dentinei secundare (reparative)). Mai des se folosesc preparatele pregătite pe bază de hidroxid de calciu și de săruri de calciu (gluconat de calciu, glicerofosfat de calciu) sau de oxid de zinc. Frecvent se utilizează combinațiile lor cu alte substanțe care de asemenea posedă proprietăți odontotrope: enzime (lizocim), substanțe biogene (clorhidriți), vitamine (D, C, P) etc. Indicațiile principale pentru remediile odontotrope sunt: caria profundă, metoda biologică de tratament a pulpei, amputarea vitală a pulpei, obturarea canalului dentar radicular cu scopul stimulării formării și mineralizării apexului radicular dentar în dinții permanenți la copii etc.

Preparatele calciului

Calciul asigură rezistența și duritatea țesutului osos și smalțului dentar (rolul plastic). De aceea preparatele lui se utilizează pentru profilaxia și tratamentul cariei și altor boli ale țesutului dentar dur (caria multiplă, defectele necarinate ale țesuturilor dentare dure etc.).

Uneori preparatele calciului se indică pentru tratamentul bolilor inflamatorii ale parodontului (gingivită, parodontită). În asociere cu alte remedii care stimulează osteogeneza (calcitonina, vitaminele grupe B) preparatele calciului reduc resorbția țesutului osos (dispar focarele de osteoporoză), îndurează (condensează) țesutul osos al vârfurilor septurilor interdentare. În acest caz, alături de rolul plastic, are importanță participarea calciului în reglarea proceselor patologice care sunt legate de carența de calciu. Preparatele calciului posedă acțiune antiinflamatoare și antiedematoasă (scad permeabilitatea capilarelor datorită normalizării funcției membranelor citoplasmatiche), proprietăți antiergice, activează sistemul reticuloendotelial, funcția fagocitară a leucocitelor și măresc, în general, rezistența organismului. Ioni de calciu participă în procesul transmiterii impulsurilor nervoase, contractilității musculaturii scheletice și netede, activității cardiace, formării țesutului osos, coagulabilității sanguine și altor procese.

Cantitatea de calciu necesară pentru susținerea metabolismului normal se schimbă cu vârsta. Necesitatea în calciu crește la gravide și femeile care alăptează, la copii în perioada alăptării și în vârsta timpurie.

Indicații: adjuvant în tratamentul stărilor alergice (rășală serică, febră de fân, urticarie, edem angioneurotic, șoc anafilactic) și reacțiilor alergice la medicamente, ca hemostatic (adjuvant) în tratamentul hemoragiilor pulmonare, gastrointestinale, nazale, uterine, antidot în intoxicațiile cu săruri de magneziu, acid oxalic și oxalați și fluorurile hidrosolubile.

Contraindicații: predispoziția la tromboze, ateroscleroza severă, fibrilația ventriculară, intoxicația cu digitale, hipercalcemia. Soluțiile hipertone nu se administrează subcutan sau intramuscular.

Reacții adverse: bradycardie, micșorare ușoară a tensiunii arteriale, în administrarea rapidă pot surveni senzație de cădere, fibrilație atrială.

Lactatul de calciu se utilizează pentru profilaxia cariei interm (comprimate, ma, rar pulbere, câte 0,5 g).

Glicerofosfatul de calciu după proprietățile farmacologice, indicații și contraindicații pentru administrare este similar clorurii de calciu. Preparatul reprezintă sarea glicerol-fosforocalcică, amestecul de α - și β -zomeri. Acțiunea este legată de prezența ionilor de calciu și fosfor. Sporește procesele anabolice, posedă acțiune tonifiantă generală.

Indicații: profilaxia și tratamentul cariei și afectărilor dentare necariate, de asemenea, în hipotrofie alimentară, surmenaj, rahism, neuroastenii.

Contraindicații: hipercalcemie, hipercalcemie severă, predispoziție la tromboze, hipersensibilitate la preparat.

În stomatologie se utilizează local și intern. Local se utilizează soluția de 2,5% pentru aplicații sau sub formă de electroforeză a țesuturilor dentare dure.

Hidroxidul de calciu, atâră de efectul odontotrop, manifestă acțiune antiinflamatoare și antiseptică, contribuie la sporirea funcției celulelor pulpare, la formarea dentinei. La contactul nemijlocit cu pulpa dentară hidroxidul de calciu provoacă coagularea superficială a proteinei, grație căreia protejează straturile profunde ale pulpei de iritarea cu substanța medicamentoasă.

Indicații: metodele vitale de tratament a pulpitelor, pulpitelor și periodontitelor dinților cu rădăcini neorganizate (neformate), cariei profunde, deschiderea accidentală a cornului pulpar.

Modul de utilizare: se administrează în componența unor materiale de obturare (Calmecina[®], Dycal[®], Fil[®]). Pastele curative ce conțin calciu se aplică în profunzimea cavității cariate, cornul deschis al pulpei, bontul pulpei în amputarea vitală. Pasta cu hidroxid de calciu se introduce în canalul radicular cu apexul neformat, ca material de obturație temporară (pană la 6 luni) pentru crearea condițiilor de formare a apexului radicular.

La preparatele ce conțin hidroxidul de calciu se referă Calmecina[®], Calxi[®], Calvid[®], H opulp[®], Vitapulp[®], Serocalcium[®], Regeneran[®], Reogan[®]. Calmecina conține hidroxid de calciu, oxid de zinc, plasmă sanguină uscată. Pentru prepararea pastei se adaugă metilceluloză.

Compuși ai fosforului

Metabolismul calciului este strâns legat de metabolismul fosforului. Fosfații anorganici posedă capacitatea de a reduce calciul din serul sanguin și de a majora reacți-

vitalen țesutului osos la influențele hormonale (ale parathormonului). Pentru metabolismul fosforocalcic hormonal este important nu numai aprovizionarea cu fosfor dar și asimilarea lui de către țesuturi. Absorbția calciului și fosforului în pereții intestinului subțire se reglează de vitamina D și parathormon și depinde de raportul lor (1-2). De aceea, pentru a acționa asupra țesuturilor dentare dure și osos, de regulă, se utilizează remediile care conțin și calciu și fosfor, de exemplu: *glicerofosfatul de calciu, fitina, monofosfatul de calciu* etc. Preparatele fosfaților anorganici sunt mai puțin eficiente.

Glicerofosfatul de calciu se utilizează ca remediu tonifiant în surmenaj, neurastenie, cașexie, rahitism, osteoporoză, pentru stimularea hemopoiezei (în anemie). Acțiunea principală este legată de sporirea proceselor anabolice. Se folosește pentru profilaxia cariei, în terapia complexă a bolilor țesuturilor dentare dure, rahitismului. Preparatele complexe ale calciului - granulate cu glicerofosfat de calciu și comprimate - care conțin afară de glicerofosfat de calciu și lăctat de calciu se utilizează după aceleași indicații.

Fitina[®] conține amestecul de săruri: calcice și magnezice a d-feritilor acizi, nozifosforici. Posedă activitate anabolizantă, inclusiv sporește creșterea și dezvoltarea țesutului osos.

Se utilizează pentru profilaxia cariei, tratamentul cariei multiple, în bolile inflamatorii ale parodontului, în rahitism, osteomalacie.

Alte remedii care cresc mineralizarea țesuturilor dentare: fosfat cement, în componența căruia este inclus glicerofosfatul (5%) și fluorura de sodiu (2% din masa pulberii de ciment), cimentul Fluozit[®] care conține 1 % de monofosfat sodic, se folosesc pentru obturare temporară. Cresc rezistența țesuturilor dentare față de influențele patogene și pastele dentare - care conțin săruri solubile ale calciului (g. aconat, citrat și glicerofosfat), săruri ale acidului fosforic (hidro- și dehidrofosfați de potasiu, sodiu, microelemente (fluor, molibden, vanadiu, cupru în stare liberă).

La preparatele ce conțin fosfor se referă, de asemenea, *Lipocerebra*[®] (*Cerebrulexina*[®]) indicat pentru acestea prin fi atai bolile somatologice (carii multiple, parodontita generalizată), cat și hipotensiunea, neurastenia, rahitismul etc.

Alegerea rațională a raportului optim al componentelor active în remediile mineralizate este destul de complexă. Problema se soluționează prin folosirea remediilor de origine naturală, în special - a hidrolizatului din țesutul osos animal.

Remodentului se utilizează sub formă de aplicații, gargarizme, spălături. Pentru profilaxia cariei se utilizează și alte preparate naturale - care conțin complexul de magneziu și microelemente - varză de mare (pulbere, granule), pulbere din coajă de ou etc.

Indicații: profilaxia și tratamentul bolilor oaselor și alte dereglări ale metabolismului calciului și fosforului (rahitism, carie, osteoporoză, imobilitate), ca remedii tonizante în neurastenie, surmenaj, impotență, subnutriție pentru stimularea hemopoiezii (în anemie), profilaxia și tratamentul afecțiunilor necarionice ale țesuturilor dentare dure (vezi *mai sus*).

Fluorul și derivații săi

Fluorul, element larg distribuit în natură (al 13-lea element din scoarța terestră), acționează asupra dinților și oaselor.

Fluorul pătrunde în organismul uman prin apa de băut, alimente (pește și în general produse marine, ceai, fructe, verdețuri) și aer, atunci când acesta este poluat. Se *absorb* la nivelul stomacului și intestinului subțire prin difuziune simplă. În prezența Ca^{2+} , Mg^{2+} sau Al^{3+} , absorbția fluorului scade datorită formării unor compuși insolubili. În plasmă realizează o concentrație medie de 0,14-0,19 ppm (parte per milion) din care 0,02-0,05 ppm se află sub formă ionică, restul sub formă neionică. Se concentrează atât în os, la nivelul cărui se acumulează până la vârsta de 50-60 de ani, după care concentrația rămâne staționară (în plasmă) cât și la nivelul *dinților* unde concentrația fluorului scade de la suprafața smalțului către joncțiunea dentină-smalț, ca apoi să crească din nou către pulpa dentară.

În salivă și lichidul crevicular (gingivo-dentar), fluorul realizează concentrații inferioare celor plasmatice. Traversează placenta. Administrat gravidelor, între luna a 3-a și luna a 9-a determină creșterea captării fluorului în dinții copilului. Fluorul se excretă în principala renal și în mai mică măsură prin fecale, sudoare, lapte.

Concentrația fluorului este de 116 - 180 mg° în smalț și 56 mg° în dentină, sub formă de fluorură de sodiu, fluorură de potasiu și fluorapatită (combinație complexă a calciului cu fluorul și fosfatul tricalcic). Concentrația fluorului în *smalț crește* înainte de 30-40 de ani, vârstă după care începe să scadă, iar concentrația în *cement* crește până la 50-60 de ani, după care rămâne staționară.

Acțiunea fluorului la nivelul dinților se realizează prin incorporarea lui în smalțul dentar urmată de transformarea hidroxiapatitei (HAP), componentul principal al smalțului în fluorapatită (FAP) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$. Fluorapatita ameliorează structura cristalină a smalțului fiind mai stabilă structural și mai puțin solubilă la acțiunea acizilor. S-a presupus că ar încorporarea fluorurilor în „petele albe” subclinice ale leziunii carinase în scopul remineralizării și consolidării smalțului.

Fluorul are de asemenea, efect antiplacă prin acțiune anticenzimatică și antibacteriană prin reducerea capacității plăcii bacteriene de a adera la smalț și reducerea capacității microorganismelor din placă de a produce acizi (tab. 60).

Efectul protector este maxim față de cariile de suprafață și mai redus față de cele interproximale și față de leziunile cavitare și fisuri.

Tabelul 60

Mecanismele acțiunii cariotatice a fluorurilor

Fluorul încorporat în smalț

- ameliorează starea cristalină,
- scade solubilitatea în acizi,
- ameliorează morfologia dinților.

Efecte topice

- remineralizare,
- scăderea microorganismelor carigenice din placă,
- modificarea pH-ului plăcii (este metabolic și enzimatic).

Reacții fizico-chimice

- împiedică aderarea proteinelor și bacteriilor,
- scade energia liberă de suprafață.

(după Weiss ILV și E. Kistrand J., 1986)

Consumul de apă potabilă, conținând fluor 0,5-1 ppm, de către copii în perioada dinaintea erupției dinților reprezintă un mijloc eficient de *profilaxie a cariei dentare*. Dacă apa conține o cantitate insuficientă de fluor (mai puțin de 0,3 ppm) se recomandă suplimentarea unei cantități de 0,55 mg fluorură de sodiu (echivalent cu 0,25 mg fluor) la copii mai mici de 2 ani, 1 mg pentru vârsta de 2-4 ani și 2-2 mg pentru copiii mai mari.

Aplăcarea locală a preparatelor de fluor după erupția dinților este, de asemenea, eficientă pentru protejarea dentinei de demineralizare. În acest scop se folosesc soluții de fluorură de sodiu 0,05%, pentru cântărirea zilnică a gurilor sau soluție 0,02% - săptămânal sau lunar și, de asemenea, paste de dinți fluorurate. Se recomandă că timp de 1 oră după aplicare să nu se clătească gura cu apă și să se evite ingestia de lichide sau alimente. Nu se aplică la copiii sub 6 ani.

Cantitățile mici de fluor adăugate în apa de băut sau folosite pentru profilaxia cariei dentare nu ar produce efecte nedorite. Ingestia cronică de cantități excesive (peste 1 ppm în apa potabilă) determină întâi la copii tulburări în funcția ameloblastelor cu apariția de pete albe opace sau colorate în smalț, depresiuni în smalțul hipoplazic și striații maronii în smalț. Sunt interesați mai frecvent caninii, premolarii și molarul II și în mai mică măsură incisivii și primul molar.

La nivelul oaselor fluorul stimulează activitatea osteoblastelor, favorizează mineralizarea oaselor, mărește masa osoasă, întărește cea trabeculară, oasele devenind mai rezistente la fracturi.

Date relativ recente aduc în discuție problema unor eventuale corelații între fluorarea apei și stări patologice ca: disfuncții renale, boli cardiace, cancer, alergii, osteoporoză, sindrom Down, boli sanguine etc.

Cu scopul profilaxiei cariei mai des se utilizează *fluorura de sodiu, fluorura de potasiu, fluorura de staniu, amonofluorura, Fluorilacul, Vitafluorul, fluorura de titan*.

În cazul conținutului de fluor în apa potabilă mai puțin de 0,6 mg/l se efectuează fluorarea apei (concentrația fluorului de obicei se aduce până la 0,8-1,2 mg/l) - aceasta este profilaxia socială a cariei. Profilaxia individuală a cariei se poate efectua, de asemenea, cu administrarea fluorului intern sub formă de comprimate cu fluorură sodică, vitafluor, sare de bucătărie fluorată și lapte fluorat.

Fluorura de sodiu este preparatul principal care se folosește în profilaxia cariei și tratamentul bolilor țesuturilor dentare dure. Cantitatea de fluor care se introduce în organism se stabilește în dependență de vârstă și conținutul de fluor în apa potabilă.

Utilizarea comprimatelor (drajeurilor) începe de la vârsta de 2 ani și continuă până la 13-15 ani. În cazul concentrației fluorului în apa potabilă de 0,1-0,3 mg/l copiilor până la 5 ani se indică câte 1 mg/24 ore, de la 6 ani - 2 mg și comprimatele se administrează după mese cu apă, cura de tratament a cântărește 6-8 luni în an. Efectul protector al fluorului se manifestă în această schemă atât în privința dinților care au erupt, cât și în privința celor care nu au erupt.

În osteoporoză se administrează câte 15 mg de 3 ori pe zi după mese în cure de 6 luni cu repaus de 2-3 luni între ele. Se recomandă concomitent preparate de calciu 1 g zi și vitamina D₃, câte 300000 U la fiecare 3 luni.

Indicații: profilaxia cariei dentare, osteoporoza senilă, menopauzală, corticoidă, otoscleroză

Contraindicații: urtralgii, ulceratii gastrointestinale evolutive, insuficiență renală severă, fluoroză dentară, afecțiuni hepatice severe, sarcină

Reacții adverse: ulceratii bucale, hemalemeză, scaun negru, dureri osoase, colorarea dinți or în brun-negru sau înălțirea lor

Vitafluorin[®] este un preparat combinat care conține fluorură de sodiu (22 mg la 100 ml soluție, respectiv 10 mg ioni de fluor), vitaminele A, C, D.

Acțiunea profilactic-curativă în carie se datorează componentelor principale: vitaminele A și D reglează schimbul ionilor de calciu și fosfor în organism, contribuind la absorbția lor din intestin și dezvoltarea normală a țesuturilor dentare și scheletului. Acidul ascorbic limitează depunerea sărurilor fluorului în țesuturi, preîntâmpinând astfel acțiunea adversă a fluorului. Fluorura de sodiu preîntâmpină caria, se absoarbe și se acumulează în țesuturile dentare, oase și într-o măsură mai mică în cartilaj. Vitafluorin este eficient și în insuficiența fluorului și vitaminelor A, D și C în organism.

Vitafluorin se indică intern în timpul mesei sau, peste 10-15 min după masă o dată în zi timp de o lună. Cura se repetă peste 2 săptămâni. Se recomandă 3-4 cure pe an în afara lunilor de vară. Cel mai frecvent se indică copiilor în regiunile cu insuficiența fluorului în apa potabilă (mai puțin de 1 mg/ml) și copiilor cu simptome de hipervitaminoză A și D. Copii lor de la 1 la 6 ani - câte ½ linguriță, de la 7 la 14 ani - câte 1 linguriță.

Contraindicații: simptome de hipervitaminoză A și D și când în apa potabilă se conțin cantități mari de fluor (mai mult de 1,5 mg/ml).

Fluorlac[®] este un preparat combinat, în componența căruiu intră (din calculul la 100 g): fluorură de sodiu (5 g), bașm de brad sau de cedru (40 g), șelac (10 g), cloroform (12 g) și alcool etilic (24 g). Fluoracul manifestă efect profilactic în caria dentară. Pelicula de fluorlac se păstrează îndelungat pe suprafața dinților, fapt ce asigură o saturare îndelungată a smalțului și dentinei dinților cu ioni de fluor. Preparatul posedă activitate antimicrobiană și contribuie la reducerea sau chiar înlăturarea sensibilității la durere a țesuturilor dentare dure.

Indicații: profilaxia cariei dentare la copii și adolescenți, în special în localitățile cu conținutul redus de fluor în apa potabilă (mai puțin de 1 mg/l). Preparatul, de asemenea, se utilizează ca remediu curativ în hiperestezia dinților care apare în abraziunea crescută a țesuturilor dure ale lor după prepararea lor sub coroanțele artificiale, în defectele cuneiforme, afectările traumatice ale smalțului sau altor afecțiuni necariale.

Pentru profilaxia cariesului, Fluorlacul se aplică pe suprafața dinților începând cu cei de pe mandibulă. Timp de 12-22 ore după aceasta se recomandă doar hrană lichidă și e contraindicată curățarea dinților. Aplicarea fluorlacului pe dinți se efectuează de 3 ori cu interval de 1-2 zile. Procedura se repetă peste 6 luni.

Reacții adverse: la unii pacienți, la refluxul surplusului de preparat pe mucoasa bucală poate apare senzația de arsură ușoară.

Sensigel[®] Preparat combinat - gel dentar pentru tratamentul hiperesteziei țes-

suturilor dentare dure. Conține compusul nou de fluor – fluorhidrat de nicotinanol (Fluorinol®) și nitrat de potasiu. Fluorinolul depășește fluorurile anorganice de 17 ori după capacitatea de a se fixa în smalț și dentină, contribuie la îngustarea canalelor de dentină, consolidarea structurii cristaline a grănilor de dentină și reducerea iritării terminațiilor nervoase. Ionii de potasiu se fixează în terminațiile nervoase ale dentinei și descreșcă excitabilitatea lor. Baza de gel asigură contactul îndelungat al principiilor active cu suprafața dentară.

Indicații: hiperestezia țesuturilor dentare dure după gingivite, înlăturarea tartrului dentar și după folosirea pastelor de dinți foarte abrazive sau a periuțelor de dinți foarte aspre.

Gelul se aplică pe câteva minute pe zonele dureroase cu degetul sau cu ajutorul periuței de dinți moale după curățarea obișnuită a dinților. Pentru preungirea efectului preparatului Sensigel® se recomandă, în timpul sau după utilizarea lui, folosirea pastei-gel Elgifluor®.

Contraindicații: intoleranța individuală la componentele preparatului.

Între alți compuși activi ai fluorului un interes deosebit reprezintă **fluorura de staniu** (soluția de 8%), care se utilizează în soluțiile mineralizante. Soluțiile de fluorură de staniu și fluorură de sodiu nu numai că influențează structura smalțului, dar manifestă și acțiune bactericidă și bacteriostatică asupra microflorei din cavitatea bucală.

Soluția de 1-2% sau gelul de fluorură sodică se utilizează pentru aplicații. Se recomandă de efectuat 3-7 aplicații 2 ori pe an. Gelul de fluorură sodică pe geloză de 3% la contactul cu dinții formează o peliculă subțire. Eficacitatea gelurilor sporește la administrarea prin electroforeză. Acțiunea remineralizantă a gelului este bazată pe difuziunea substanțelor din gel în salivă, iar din ea în țesuturi și într-o măsură mai mică, din gel nemixcat în țesuturile dentare (vezi tab. 61).

Folosind compusul fluorului cu scopul măririi rezistenței țesuturilor dentare dure la factorii patogeni, inclusiv la cei cariogeni, trebuie de avut în vedere că pătrunderea îndelungată a lui în organism nu este inofensivă. Fluorul este un toxic tisular, care inhibă diverse verigi ale metabolismului celular (mai mult de toate glicoliza).

În perioada timpurie a intoxicației cu fluor pot apărea pete întunecate caracteristice pe smalț, dar în perioada mai tardivă evoluează osteoscleroza oaselor bazinului, coloanei vertebrale, coastelor etc. În calitate de antidot în intoxicația cu fluorurile solubile se utilizează soluția de 3-5% de clorură de calciu (pentru legarea ionilor de fluor).

Multe microelemente sunt capabile să reducă procesul cariat (litu, aur, titan, indiu, nichel, zirconiu, platină etc.). Însă între mineralizatori ioni capabili să întărească bazele cristalului care crește, este bine studiat numai fluorul. Acțiunea cariostatică a microelementelor se datorează capacității lor de a înlocui ioni de calciu, fosfor și hidroxili în hidroxiapatite (stronțiu, fierul bivalent, vanadiu, staniu etc.). În practica stomatologică se utilizează ciorura de stronțiu, sarea de stronțiu ca EDTA, de asemenea, preparatele de origine naturală, care conțin macro- și microelemente coajă de ou, varză de mare ș.a.

Tabelul 6)

Preparatele, care influențează metabolismul în țesuturile dentare dure

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Clorura de calciu Calcii chloridum	Sol.de 5% și 10% Fiole, sol. de 10% - 5 ml și 10 ml.	Intern, câte 1 linguriță de 2-3 ori pe zi, după mese Intravenos, câte 5-10-15 ml (lent).
2	Gluconat de calciu Calcii gluconas	Comprimat, câte 0,5 g Fiole, sol. 10% - 10 ml	Intern, câte 2-6 comprimate. Intramuscular (intravenos lent), câte 5-10 ml.
3	Glicerofosfat de calciu Calcii glycerophosphas	Comprimat, câte 0,2 și 0,5 g Granulate (2 părți de sodiu și 10 părți de glicerofosfat de calciu, 88 părți de zahăr), câte 100,0 g.	Intern, câte ½ - 1 comprimat de 2-3 ori pe zi. Intern, câte ½ - 1 linguriță de 2-3 ori pe zi
4	Fitină Phytinum	Comprimat, câte 0,25 g.	Intern, câte 1-2 comprimate 3 ori pe zi.
5	Fluorură de sodiu Natrium fluoratum	Comprimat, câte 0,001, 0,0011 și 0,0022 g Drajeuri, câte 0,04 g.	Intern, câte ½ comprimat 3-4 ori pe zi (în intervalele dintre mese). Intern, câte drajeu de 2 ori pe zi, fără masticare.
6	Fluorlac Phthorlacum	Flacoane, câte 25,0 g	Se utilizează topic.
7	Sensigel Sensigelum	Gel. în tub, câte 50 ml (65 mg)	Se aplică pe porțiunile dureroase pe câteva minute.

Capitolul XIV. ANTIINFLAMATOARELE ȘI ANALGEZICELE- ANTIPIRETICE

Inflamația reprezintă o reacție biologică generală universală, ansamblul reacțiilor locale ale organismului ca urmare a unei agresiuni de origine diversă: bacteriană, virală, antigenică, chimică, mecanică, termică etc. Inflamația este un proces a cărui componentă esențială este de natură imunologică. Este însoțită adesea de manifestări generale și poate fi acută, subacută și cronică. Inflamația constituie un complex de simptome și nu este însoțită, de regulă, prin ei, simptome deosebite de Cășus: *rubor, tumor, calor, dolor și functio laesa*. Aceste simptome suntacompanate de durere și alterarea funcțiilor regiunii afectate. Inflamația se manifestă inițial prin fenomene vasomotorii (hiperemie locală, edem), apoi celulare (diapedeză leucocitară, mobilizarea celulelor locale și metamorfoză lor) și tisulare (proliferațafibroblastelor cicatrizare în cazul inflamației proliferative sau productive). Reacția inflamatorie implică fenomene imunologice, mediatori chimici (histamină, kinine, prostaglandine, leucotriene). În inflamație crește VSH-ul, concentrația fibrinogenului, proteina C reactivă și diverse glicoproteine. În esență, fiind un proces de apărare a organismului, inflamația poate evolua astfel încât să devină excesivă în timp și intensitate, obține un caracter cronic, ducă la modificări morfologice profunde în organe, dureri pronunțate, dereglări ale funcțiilor și altele urmări neconfortabile. În aceste cazuri apare necesitatea amânării sau înăbțării procesului patologic, cu ajutorul remediilor *antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene*.

14.1 Antiinflamatoarele nesteroidiene, analgezice-antipiretice

Medicamentele antiinflamatorii cuprind un grup heterogen de compuși cu structură chimică diferită, sintetici, în termeni de caracter acid, care înăbță formarea și efectele mediatorilor inflamației; toate medicamentele din această grupă au în comun, în proporție variată, acțiunile analgezice, antiinflamatorii și antipiretice, fiind folosite fie ca medicamente simptomatice pentru acțiunile analgetice și antipiretice în diferite algi și stări febrile, fie pentru acțiunea antiinflamatorie în boli reumatice.

Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) nu posedă activitate hormonală ca corticosteroizii. Medicamentele lor din această clasă le sunt caracteristice un grad de particularități clinice:

1. Acțiune antiinflamatoare nespecifică, adică influență universală deprimantă asupra procesului inflamator, indiferent de particularitățile lui etiologice și morfologice.
2. Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic.
3. Toleranță relativ bună datorită eliminării lor rapide din organism.
4. Inhibarea agregării plachetare.

5. Legarea de albuminele serice, totodată între diferite preparate există concurență pentru locurile de legare. Această împrejurare are importanță semnificativă, întrucât medicamentele libere se elimină din organism rapid și astfel nu mai există acțiunea scontată.

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene

După structura chimică

1. **Derivații acidului salicilic (salicilați):** acidul acetilsalicilic, acetilsalicilatul de lizină, salicilatul de sodiu, salicilatul de metil, tosicben, diflunisal, salicilamidă, benorilat, sulfasalazină,
2. **Derivați de pirazonă și pirozolidină:** aminofenazonă, oxifenilbutazonă, fenazonă, propifenazonă, fenilbutazonă, azapropazonă, fenprazonă, kebutazonă, clofezonă, fluprofenazonă, metamizol etc.
3. **Derivați indolacetici:** indometacină, sulindac, etodolac, lufmetină, ketorolac,
4. **Derivați acidului arilacetic:** diclofenac, alclofenac, fenclufenac, fenitrazac, lonazolac etc.,
5. **Derivați acidului arilpropionic:** ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, benoxaprofen, fenbufen, carprofen, fenoprofen etc.,
6. **Derivați acidului antranilic (fenamați):** acidul flufenamic, acidul mefenamic, acidul meclofenamic, acidul niflumicam, acidul talifenamic
7. **Derivați acidului enolic (oxicami):** piroxicam, tenoxicam, meloxicam, lornoxicam, izoxicam, sudoxicam,
8. **Derivați paraaminofenolului:** fenacetină, paracetamol,
9. **Derivați sulfonamidel:** nimesulid, celecoxib, rofecoxib,
10. **Alceni:** nabumeton,

După selectivitatea acțiunii asupra ciclooxigenazel:

1. Cu selectivitate înaltă față de COX-1: acid acetilsalicilic, indometacină, ketoprofen, piroxicam, sulindac
2. Cu selectivitate moderată față de COX-1: diclofenac, ibuprofen, naproxen și al.
3. Cu inhibarea egală a COX-1 și COX-2: lornoxicam
4. Cu selectivitate moderată față de COX-2: etodolac, meloxicam, nimesulid, nabumeton
5. Cu selectivitate înaltă față de COX-2: celecoxib, rofecoxib.

Clasificarea analgezicelor-antipiretice după structura chimică:

1. **Derivați de acid salicilic:** acid acetilsalicilic (Aspirină[®]), salicilamidă (Algamon[®], Salamid[®]), salicilat de metil, colină salicilat (Sahol[®]), acetilsalicilat de lizină (Acelysin[®], Aspisol[®]), diflunisal (Do obid[®]). A.ka Seltzer[®]
2. **Derivați de pirazonă:** metamizol (Analgin[®]), fenilbutazon (Butadion[®]), fenazonă, aminofenazonă, propifenazonă
3. **Derivați de paraaminofenol:** paracetamol (acetaminofen), fenacetină.

Mecanismul acțiunii AINS este universal pentru majoritatea preparatelor, deși, structuri lor chimică presupune acțiunea preponderentă asupra unor anumite verigi ale inflamației. În acțiunea AINS se evidențiază următoarele verigi principale care realizează efecte prin inhibiția reversibilă sau ireversibilă a ciclooxigenazei – enzimă cheie a metabolismului acidului arahidonic. COX este o hemoproteină bifuncțională, care se concentrează la locul eliberării acidului arahidonic din fosfolipidele membranare. COX posedă activitate catalitică dublă: catalizează oxidarea acidului arahidonic, ce duce la transformarea lui în prostaglandină (PG) (G_1 și pe contul activității peroxidaze proprii transformă PGG_2 în PGH_2 , care este predecesorul tuturor tipurilor de PG și tromboxanului PGH_2 și TXA_2 sunt mediatori recunoscuți ai inflamației și durerii. Astfel, inhibarea sintezei și eliberării PG aduce la micșorarea intensității procesului inflamator, ce se manifestă clinic prin reducerea durerii și fenomenelor exsudative.

Sunt depistate două izoforme COX (COX-1 și COX-2), care joacă diferite roluri în reglarea sintezei PG (figura 19).

Ciclooxigenaza, identificată la nivel gastric, renal și vascular, este implicată în sinteza de PG cu efect protector asupra mucoasei digestive (reduce secreția acidă gastrică, crește producerea de mucus, exercită efect citoprotector) și rol în menținerea integrității funcționale a circulației renale (sunt implicate în reglarea perfuziei renale prin acțiune vasodilatoare și în reglarea reabsorbției ionilor de sodiu) la nivel vascular și trombocitar. COX-1 determină transformarea acidului arahidonic în PGI_2 (cu rol vasodilatator și antiagregant trombocitar) și TXA_2 (cu efect vasoconstrictor și proagregant).

Ciclooxigenaza 2, care este implicată în sinteza de PG, participă la realizarea reacției inflamatorii (în special PGI_2 și PGF_2 care stimulează terminațiile senzitive și favorizează efectul algogen al serotoninei, histaminei și bradikininei, întrețin vasodilatația, cu creșterea permeabilității vasculare, căldură locală și congestie, sensibilizează algoreceptorii la stimuli mecanici și chimici locali, crește temperatura corporală prin acțiune la nivelul hipotalamusului).

Majoritatea AINS cunoscute inhibă, mai întâi de toate, activitatea COX-1, ce lămurește natura efectelor adverse principale: mai ales, apariția așa-numite „gastro-patii medicamentase”, dereglarea funcției renale și agregarea plachetară.

Raportul COX-2/COX-1 pentru unele AINS alcătuiește: acid acetilsalicilic – 166, diclofenac – 22-0,7, ibuprofen – 15-0,67, indometacină – 60-22,3, naproxen – 0,6, piroxicam – 150-9,54, sulindac – 30,9.

Unul din mecanismele posibile a acțiunii antiinflamatorii a AINS este inhibarea activării neutrofilelor, legată de acțiunea asupra G α proteinei. Este cunoscut, că G α -proteina joacă un rol important în reglarea procesului de activare a leucocitelor sub influența anafilotoxinei (C $5a$) și peptidelor chemotactice formil-metionin-leucine-fenilalanină (FMLF). AINS sunt capabile de a bloca legarea guanozintrifosfatului cu G α proteina, ce duce la eliminarea efectelor chemotactice ale C $5a$ și FMLF și inhibarea activării celulare.

Astfel, efectul antiinflamator al AINS este efectuat pe calea a două mecanisme independente.

1. Concentrații mici de AINS, interferând cu complexul arahidonat- COX , previne formarea PG stabile
 2. În concentrații nalte (antinfiamatoare) AINS blochează asocierea arahidonatului cu G_i proteina și astfel inhibă activitatea celulară
- În acțiunea AINS, drept consecință a inhibiției COX , se evidențiază următoarele verigi principale:
1. Reducerea permeabilității capilarelor, care contribuie la limitarea manifestărilor exsudative a procesului inflamator
 2. Stabilizarea lizozomilor, ce împiedică eliminarea în citoplasmă și spațiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, capabile să exercite acțiune nocivă asupra diverselor componente tisulare
 3. Inhibiția etabilirii fosfaților macroergici (în primul rând ATP) în procesele de fosforilare oxidativă și glicolitică. Inflamația este foarte sensibilă față de carență de energie. Ca rezultat al diminuării producției de ATP se poate inhiba procesul inflamator
 4. Inhibiția sintezei și inactivarea mediatorilor inflamației (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei etc.).
 5. Modificarea substratului inflamator, adică o cădere, modificare a configurației moleculare a componentelor tisulare, ce împiedică reacționarea lor cu factorii nocivi.

Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic practic la toate antiinflamatoarele nesteroidiene nu se poate considera ocazională. În afară de mediatorii ai inflamației (bradikina, prostaglandina) provoacă senzația de durere și febră. De aceea, inhibând mediatorii nominalizați, preparatele antiinflamatoare exercită efect analgezic și antipiretic. Un rol anumit joacă de asemenea, blocarea de către preparatele enumerate a receptorilor noceptivi (a glicei periferice). AINS nu influențează direct sistemul imun. Însă, la unii bolnavi se manifestă, probabil, o cădere acțiune imunosupresivă secundară, intrucat micșorarea permeabilității capilare într-o parte de cazuri este capabilă să îngreueze contactul celulelor imunocompetente cu antigenul și contactul anticorpilor cu substratul. Stabilizarea membranelor lizozomale în macrofage limitează scindarea antigenilor dificil solubili, necesară pentru evoluția următoarelor etape a reacției imune.

Farmacocinetica fiecăruia din antiinflamatoare nesteroidiene are particularitățile sale, determinate de proprietățile caracteristice preparatului, funcția organelor metabolizante și excretorii. Antiinflamatoarele nesteroidiene în administrarea perorală sunt bine absorbite, se metabolizează și se elimină din organism pe cale renală. Cu scop antiinflamator ele se iau în doze mai mari decât cu cel analgezic. Nu s-a stabilit încă corelația precisă între concentrația antiinflamatoarelor în sânge, lichidul sinovial și gradul eficacității lor antiinflamatoare. Nu se recomandă în scop antiinflamator de combinat diverse preparate din acest grup, intrucat ele nu potențează efectele între ele.

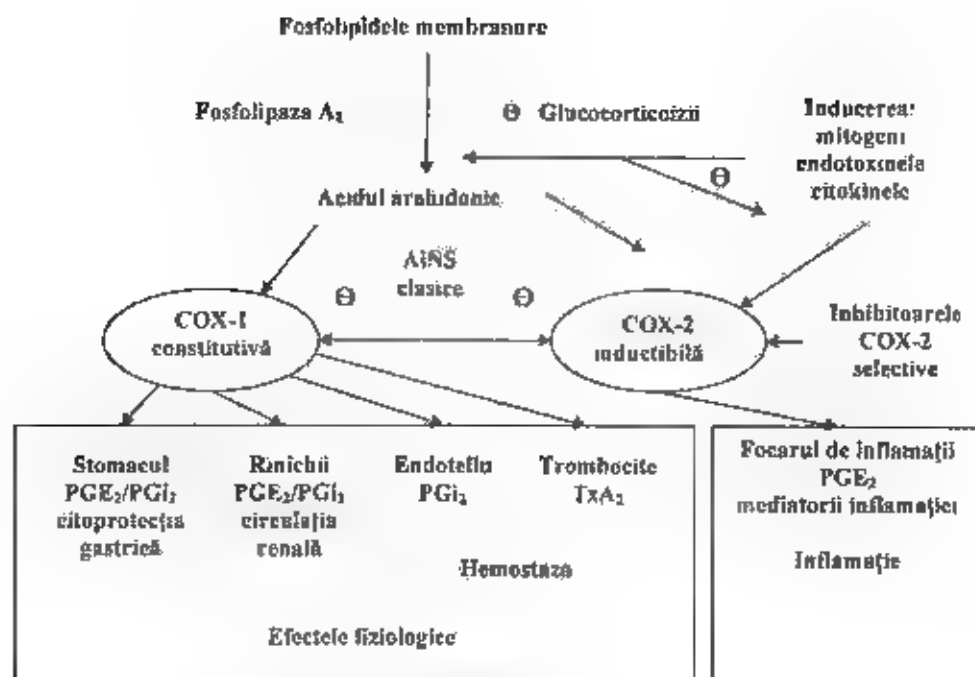


Fig. 19. *Concepția inhibiției selective a COX-2*

La efectele AINS, care nu sunt legate direct de activitatea lor antiprostaglandinică, se referă următoarele

1. inhibarea sintezei proteoglicanului de celulele cartilajului articular;
2. inhibarea inflamației periferice datorită mecanismelor centrale;
3. sporirea proliferării T celulare și sintezei IL-2 de limfocite;
4. inhibarea activității limfocitare;
5. dereglarea proprietăților adezive ale neutrofililor, mediate de CD11b/CD18

Acțiunea analgezică. Preparatele acestei grupe se referă la așa-numitele analgezice-antipiretice. Acțiunea analgezică a AINS este condiționată de câteva mecanisme:

1. Componentul periferic:

- a. analgezicele neopiacece dereglează sinteza, eliberarea și activizarea mediatorilor algici (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei, kininelor); inhibarea sintezei PG, care în patologii joacă rolul de sensibilizatori („proagogen”) ai terminațiilor nervoase, adică micșorează pragul percepției de către ele a iritațiilor dureroase în focarul lezării și măresc reactivitatea terminațiilor la algogenii adevărați (histamină, kinine, ioni de K⁺, metaboliți purinelor etc.);
- b. de antagonismul direct cu un cerc larg de algogeni adevărați (kinine, histamină etc.) la nivelul terminațiilor senzitive, de scădere a producției lor;

- c. de mășurare a edemului inflamator, presiunii intracapsulare și intracavitateale (cavitatea articulară, teaca tendinoasă, meninge, pușă dentară etc.), ce se manifestă de diminuarea ritmă mecanice a terminațiilor nervoase;
- 2. *Componentă centrală* - acționează asupra tuberozităților (protuberanțelor) talamice măritănd pragul lor de excitabilitate, împiedică conducerea impulsurilor dureroase spre căile aferente. Se presupune că inhibiția sintezei PG duce și la atenuarea transmișiei durerii în căile centrale și inhibiția sensibilității dureroase a centrelor talamice;

Acțiunea antipiretică Este cunoscut că febra reprezintă unul din elementele de adaptare a organismului la acele modificări patologice care sunt însoțite de apariția în sange a pirogenilor. Ea contribuie la intensificarea fagocitozei și a unor funcții ale sistemului imun. De aceea, nu fiecare creștere a temperaturii necesită utilizarea medicamentelor antipiretice. De regulă, aceasta este temperatura corporală, care depășește 38°C în fosa axilară.

AINS nu reduce febra de origine centrală, legată de dereglarea activității centrilor termogenezei și termolizei. Importanța prezintă în condițiile temperaturii înalte din mediul ambiant, febra ce apare uneori la doze mari de poliestimulante etc. S-a stabilit că diverși pirogeni (produsi celulelor distruse, polizaharidele bacteriene, fosfolipidele, proteinele) provoacă febră în urma stimulării sintezei PG în celulele centrului termoreglator.

Mecanismul efectului antipiretic AINS nu previne efectele PG, exigente administrate intracerebroventricular, însă blochează formarea lor în celulele centrului termoreglator la pătrunderea în ele a pirogenilor. Pe fondul de febră această acțiune se manifestă prin sporirea termolizei prin intermediul dilatării vaselor cutanate și intensificării transpirației (vaporizare) și, ce este mai esențial, însă ascuns de observare, datorită inhibării termogenezei.

Effectul desensibilizant și protecția țesutului conjunctiv Orice leziune tisulară duce la formarea de compusi endogeni cu proprietăți antigenice și determină reacția sistemului imun. În boile cronice ale țesutului conjunctiv (reumatism, artrita reumatoidă ș.a.) reacțiile imune pot căpăta un caracter patologic, provoacă lezarea permanentă a celulelor și susține inflamația. AINS mășorează fixarea antigenelor de către microorganismele și blastotransformarea limfocitelor datorită cărora diminuează lezările autoimune ale membranelor sinoviale și țesutului mezenchimal. Se consideră că efectul desensibilizant (diminuarea cantității de antigen) se dezvoltă lent.

În vederea rolul principal în protecția țesutului conjunctiv aparține propriu-zis, acțiunii antiinflamatoare a preparatelor - diminuarea, incluzând celulelor în reacția inflamatorie patologică, lezarea lor în urma dereglărilor locale ale regulărilor (stază, microtromboze), lizolizei de către enzimele lizozomale ale leucocitelor și monocitelor fagocitare etc. Ca rezultat se mășorează dimensiunile și gradul de lezare în focarele de inflamație, distrucția substanței intercelulare a țesutului conjunctiv, depozitarea în el a proteinelor sanguine, în special a fibrinogenului (faza fibrinoidă a reumatismului). Profunzimea mai mică a lezărilor duce la reducerea dimensiunilor granulelor inflamatoare și prășințării moditărilor sclerotice tisulare ulterioare. Antiinflamatoarele nesteroide utilizate azi nu inhibă migrarea leucocitelor în

focarul inflamator deoarece această migrare se face sub influența TH4 și a altor factori chemotactici a căror sinteză nu este inhibată de către inhibitorii de cicloxi-genază. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene acționează variat și asupra producției de collagen în zona de proliferare, unele micșorează sinteza lui iar altele – distrucția sa.

Effectul antiagregant trombocitar este legat de blocajul sintezei tromboxanului A₂ care posedă activitate vasoconstrictoare și contribuie la agregarea plachetară. Sub influența AINS, mai ales a acidului acetilsalicic, diminuează răspunsul agregant al trombocitelor la diverși stimuli trombugeni, inclusiv collagenul, noradrenalina, ADP și arahidonatul.

Acidul acetilsalicilic (Aspirina) inhibă atât COX-1 din peretele vascular cât și COX-1 din trombocit. Sensibilitatea la aspirină a COX-1 localizată în diferite zone din organism nu este însă egală. COX-1 din trombocit este de circa 30 de ori mai sensibilă la acțiunea inhibitoare a aspirinei decât COX-1 din endoteliu vascular. În trombocit acidul arahidonic se transformă preponderant (70-75 %) în Tromboxan A₂ substanță puternic proagregantă plachetară. În endoteliul vascular acidul arahidonic se transformă sub acțiunea COX-1 preponderent în prostaciclina (PGI₂), substanță puternic antiagregantă plachetară. Dozele mici de aspirină (25 - 50 mg, zi) inhibă sinteza de tromboxan A₂, fără a o afecta pe cea de prostaciclina. Prin urmare, echilibrul dintre un factor proagregant și unul antiagregant se deplasează în favoarea celui antiagregant. Așa se explică faptul că numai dozele mici de aspirină au efect antiagregant plachetar. Dozele mari inhibă și COX-1 din plachet și COX-1 din endoteliu vascular și nu influențează agregarea plachetară.

Se presupune că aspirina, afară de acțiunea antiagregantă, poate avea și alte puncte de aplicare în mecanismul de coagulare a sangelui: inhibarea sintezei factorilor vitamina K dependente, stimularea fibrinolizei și inhibarea căii lipooxigenazice a metabolismului acidului arahidonic în trombocite și leucocite.

Impul aparitiei efectelor farmacologice principale ale AINS

- antipiretică și analgezică – peste 0,5-2 ore după o doză unică
- antiinflamatoare – peste 3-4 zile
- antiagregantă – peste 1 oră;
- desensibilizantă – peste 3 luni la administrarea sistematică

Indicațiile pentru administrarea AINS sunt numeroase, diverse și cuprind un cerc mare de boli care diferă după etiologie, patogenie și simptome, prognoze. Comun pentru ele este prezența procesului inflamator acut sau cronic iar baza fiziopatologică a utilizării AINS – acțiunea lor antieksudativă și antiproliferativă, efectul analgezic.

1. Bolile țesutului conjunctiv sau bolile reumatismale ale aparatului locomotor și țesuturilor moi – artrita reumatoidă a adultilor și copilor, glomerulonefrita și miocardita infectio-aler-gică, osteoporozele de diversă genă-ză, spondilita anchilozantă, artritele gutoase și psoriazice, psoriazita, spondiloză, psoriaza infecțioasă, lumbago, nevralgii osteoarteriale etc. (specialiști reumatologi atribuie la maladiile reumatismale de la 150 până la 450 forme nozologice).

2. Bolile inflamatorii acute de origine traumatică, de răceală, contuzii, întinderi ligamentare, sinovită reactivă, tendovaginite, bursite, miozite, nevrite etc.
3. Sindromul algic postoperator cefalee, dureri dentare, migrenă, periodontită, boli inflamatorii oftalmologice
4. Stări hiperpiretice în bolile infecțioase în terapia transfuzională
5. Unele forme de dismenoree.
6. Bolile inflamatorii ale vaselor sanguine (flebite, tromboze acute cronice)
7. Tratamentul unor complicații ale chimioterapie tumorilor maligne
8. Acidul acetilsalicilic se utilizează pe larg ca medicament antiagregant

S-a demonstrat eficacitatea profilactică a acidului acetilsalicilic la bovină, cu tumori maligne ale colonului. Eficiența indometacinii în terapia bolii Alzheimer este decamdată semnalată dar insuficient dovedită. Sulindacul, inhibă dezvoltarea polipozei adenomatoase intestinale.

În practica stomatologică AINS se utilizează în tratamentul artritelor, artrozelor articulațiilor temporo-mandibulare de diversă genă, în calitate de profilaxie a complicațiilor extractelor dentare traumatice până și după intervenții chirurgicale, în acutizarea periodontitei cronice, tratamentul alveolitelor, tratamentul conservativ al pulpei, pentru abolirea sindromului algic cu scopul amânării intervenției chirurgicale (resecția apexului radicular), pentru efectuarea sanării cavității bucale a pacientului, pentru abolirea sindromului algic după dășarea țesuturilor dentare dure, în inflamația parodontului și mucoase bucale, după efectuarea intervențiilor parodontologice.

În practica stomatologică topic mai pe larg se utilizează

Mefenamina sodică se folosește în tratamentul local al maladiilor mucoasei bucale și țesuturilor parodontului, de asemenea, retroapecal în tratamentul formelor complicate de carie. Se utilizează sub formă de soluție apoasă de 0,1% sau pastă de 1%. Concentrațiile mai mari ale preparatului pot provoca reacții alergice locale și sistemice.

Unguent cu fenilbutazonă se utilizează în bolile inflamatorii ale țesutului parodontal, în tratamentul lupusului eritematos, bolilor inflamatorii ale mucoasei bucale. Unguentul conține 5% de fenilbutazonă și se introduce în pungile parodontale sau se aplică pe mucoasa bucală.

Unguentul cu indometacină 10% se freacă în regiunea articulației inflamate de 2 ori pe zi. Este inclus în componența pastei curative (5%) în tratamentul pulpei.

În practica stomatologică de ambulatoriu se utilizează AINS no. OKI- izină de ketoprofen, derivat al acidului arilpropionic, care posedă acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Rolul principal în terapia antiinflamatoare îl joacă acțiunea preparatului asupra sintezei prostaglandinelor și a altor eicosanoidi și ciclooxigenazei. S-a evidențiat o concentrație înaltă a acestor mediatori principali ai inflamației în țesuturile parodontale. Simultan cu acțiunea periferică preparatului, manifestă și efect central, care se datorează diminuării transmiterii stimulilor dureroși în SNC prin modificarea conținutului proteinelor G de cupaj și prin alte mecanisme. Doza pentru o

dată sub formă de granule și pachetele câte 80 mg este pentru adulți și 40 mg pentru copii.

Spre deosebire de majoritatea AINS (OK) se utilizează sub formă de soluție cu următoarea componență: glicerină etanol, mentol, aromă de izmă bună, metilparahidroxibenzoat, fosfat de sodiu, coloranți și apă distilată. Soluție (OK) 10 ml se diluează în 10 ml apă pentru prepararea gargarismelor. Preparatul depășește după elicitarea sa metenamina sodică și unguentul cu feributazonă.

Preparatul sub formă de soluție se utilizează pe larg în tratamentul stomatitelor, gingivitelor, glositelor, parodontitelor în tratamentul plăgilor postoperatorii ale cavității bucale. În practica stomatologică de ambulatoriu preparatele se administrează nemijlocit înaintea măsurilor curative sau în procesul tratamentului, de asemenea după tratament. De obicei se utilizează în doza maximă permisă a unui preparat (de exemplu ibuprofen 400 mg) și apoi peste 5 ore câte 1 comprimat (0,2 g) pe parcursul a 1-3 zile.

Pentru utilizarea sistemică (resorbivă) în practica stomatologică se utilizează izmă de ketoprofen (80 mg la o priză pentru adulți și 40 mg pentru copii), diklofenac (câte 0,025-0,05 g), ibuprofen (0,2 g), indometacină (0,025), xefocam (0,008 mg de 2 ori pe zi), naproxen (0,125-0,250-0,5-1,0 g), piroxicam (0,01-0,02 g), d.flunisal (0,5 g), metamizol (0,25-0,5 g), acid acetilsalicilic (0,25-0,5 g).

Contraindicații. intoleranță individuală, ulcer gastroduodenal, leucopenie, afectarea severă a rinichilor în primul trimestru al gravidității, copii până la vârsta de 6 ani.

Efecte adverse.

Gastrointestinale: dispepsie, greață, vomă, epigastralgii, eroziuni gastrice, ulcere peptice, hemoragii, mai rar inflamația intestinului subțire și gros. Activitatea ulcerogenă mai pronunțată posedă azaprozanolul și piroxicamul, mai puțin ibuprofenul, naproxenul, sulindacul. Diklofenacul, ketoprofenul și indometacina ocupă o poziție intermediară. Pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor ulcerogene se recomandă utilizarea blocanților H₂-histamino-receptorilor sau mizoprostolului – analogul sintetic al PGE₁. Există și un medicament combinat - Artruxel[®] care conține 50 mg diklofenac și 20 mg mizoprostol.

La nivel renal: scad debitul sanguin și filtrația glomerulară, generează retenție hidrosalină, nefrită interstițială, necroză papilară, hipertensiune arterială.

La nivel hepatic: evoluția hepatitei (mai des în tratamentul cu indometacină, sulindac, mai rar cu indometacină și ketoprofen). Afectarea ficatului mai des se manifestă prin creșterea moderată a enzimelor (transaminazelor) hepatice.

La nivelul SNC: cefalee, vertij, depresie, halucinații, depersonalizare, foarte rar - convulsii. La bătrâni poate avea loc înrăutățirea memoriei, confuzie mintală, depresie și somnolență. În unele cazuri, la utilizarea acidului acetilsalicilic se poate observa așa-numita „ebrietate aspirinică”.

La nivelul uterin: la gravide reduc hipertonia și hiperkinetia uterină și prelungesc durata gestației și travaliului, putând fi utilizate pentru prevenirea nașterii premature și a avortului.

Sterilitate la femei (aceasta este completă doar în mod excepțional). De regulă, are loc o reducere a fertilității și o creștere a numărului avorturilor spontane.

Efectele alergice pot să varieze de la urticarie și rinite alergice, până la bronhospasm, edem glotic, hipotensiune arterială, șoc anafilactic.

Reacții cutanate: prurit și erupții cutanate nespecifice, fotosensibilizare, eritem nodos, vasculită hipersensibilizată, eritem polimorf, dermatită exfoliativă.

Tulburări hematologice: agranulocitoză, trombocitopenie (mai rar anemie aplastică (indometacină, fenilbutazonă))

Acțiune nefavorabilă asupra produsului de concepție: în experimente pe animale salicilații manifestă acțiune teratogenă, însă în clinică acest efect nu este dovedit. AINS se elimină prin laptele matern și pot manifesta acțiune nedorită asupra copilului.

Alte efecte secundare și adverse: ototoxicitate la derivați ai acidului salicilic, stomatită, cardită, vasculită, pancreatită – mai des după utilizarea fenilbutazonei.

Reprezentanții de bază ai inhibitorilor neselectivi ale ciclooxigenazei

Acidul salicilic se aplică topic în calitate de remediu antiseptic, revulsiv, iritant și keratolitic.

Acidul acetilsalicilic sau Aspirina are acțiune analgezică, antipiretică și antinfiamatoare de intensitate moderată. Exerciță acțiune antiagregantă, inhibând ciclooxigenaza trombocitelor. În condiții clinice pot fi ușurate sau înlăturate durerile în cefalee, migra, artralgi, nevralgii, dismenoree. Este eficient în durerile induse de procese inflamatorii dentare, în durerile post-extracție, în durerile ce însoțesc disfuncția temporomandibulară. Efectul este superior celui dat de placebo și comparabil cu cel al codeinei. Acțiunea analgezică s-ar datora influențării hipotalamusului și interferării unor mecanisme periferice care generează durerea (inhibarea sintezei prostaglandinelor în țesutul inflamator). Utilizarea cronică nu determină toleranță sau dependență. Acțiunea antinfiamatoare este evidentă în diferite boli reumatice unde acidul acetilsalicilic este deosebit de capabil să amelioreze fenomenele exsudative acute. În reumatismul poliarticular acut, dozele terapeutice mari reduc mult inflamația articulară, diminuează durerea, scad febra, ameliorează starea generală. Efectul antinfiamator nespecific poate fi favorabil și față de exsudatul pericardic sau pleural, ca și în cardita reumatismală severă (deși în ultimul caz sunt de preferat cortizonii). Totuși, durata bolii nu este scurtată, iar complicațiile cardiace nu sunt influențate. În poliartrita reumatoidă, aspirina administrată timp îndelungat liniștește de multe ori durerea și inflamația și poate întârzia dezvoltarea deformărilor. Acțiunea antinfiamatorie s-ar datora în principal deprimării sintezei prostaglandinelor, PGI_2 și PGI_1 , urmare a inhibării ciclooxigenazei.

Acidul acetilsalicilic este un antipiretic cu acțiune promptă, util în stările febrile atunci când acestea sunt cauză de disconfort important sau atunci când valorile mari ale temperaturii provoacă fenomene de epuizare, reflexe nocive sau convulsii (mai ales la copii). Efectul se datorează împiedicării dereglării centrului termoreglator sub influența pirogenilor.

Acidul acetilsalicilic are acțiune de *stimulare a SNC* manifestată prin influențarea respirației, prin modificări de comportament și prin grețuri și vărsături.

Dozele medii de salicilați cresc ritmul și amplitudinea respirației. Dozele mari, toxice, deprimă respirația, conducând inițial la alcaloză respiratorie, care ulterior va fi înlocuită de acidoză metabolică. Acidul acetilsalicilic, în doze medii și mari, poate produce uneori excitație, convulsii și excepțional psihoză toxică.

Acidul acetilsalicilic are de asemenea *efecte metabolice și endocrine*. Favorizează eliberarea de $AC\ III$, fără însă ca acțiunea antiinflamatorie să fie mediată prin glucocorticoizi. Inhibă puternic sinteza hepatică de protrombină. Produce distorsiune plachetară, inhibând prelungit agregarea plachetară, datorită tot inhibării prin acetilare ireversibilă a ciclooxigenazei plachetare cu reducerea consecutivă a tromboxanului $A_2\ (TXA_2)$ și se prelungit astfel timpul de sângerare. Inhibarea funcțiilor plachetare poate fi utilă pentru profilaxia trombozelor arteriale la bolnavi cu risc de infarct de miocard sau accidente cerebro-vasculare. Dozele crescute de acid acetilsalicilic (peste 5 g zi) au efect uricosuric. Dozele mici (1-2 g zi) pot, din contra, să diminueze excreția urinară a uraților.

Efecte adverse: disconfort epigastric, anorexie, arsuri gastrice, grețuri, vomă. Dozele terapeutice cresc pierderea de sânge prin scaun de la 0,5 l (valoare normală) până la 2 l ml; hemoragiile abundente sunt foarte rare. Acidul acetilsalicilic poate provoca afectare parenchimatoasă hepatică și renală, reversibilă la întreruperea tratamentului. Salicilații sunt maximizați în producerea leziunilor hepatice severe și a encefalopatiei din sindromul Reye's, care poate apărea la copii cu varicelă sau virusul influenței și care poate fi fatal. Acidul acetilsalicilic provoacă *reacții alergice* în proporție de 2%, numărul absolut de cazuri este mare datorită utilizării extensive a acestui medicament (bronhospasm, tindă urticarie, crampe abdominale și chiar edem angioneurotic sau șoc hipotensiv). Dozele terapeutice mari sau administrarea timp îndelungat provoacă fenomene cunoscute sub numele de *salicilizm*. Sindromul constă în amețeli, cefalee, tinitus și surditate parțială, tulburări de vedere, greață, vomă, somnolență sau excitație cu stare confuză, hipertermie, erupții acneiforme. Dacă dozele sunt foarte mari se produce intoxicație acută: tulburări neuropsihice se apravează, apar fenomene psihotice, paranoide și halucinatorii, comă sau bolnavul intră în comă, face colaps prin dilatare vasculară directă și paralizie vasomotorie centrală și poate muri prin insuficiență respiratorie. Intoxicația salicilică este caracterizată și prin dezechilibre metabolice importante. Dozele mari și mulează centrul respirator (prin acumulare metabolică de bicarbid de carbon și prin acțiune directă); alcaloză respiratorie care rezultă se compensează repede. Dozele toxice provoacă acidoză respiratorie prin deprimarea respirației, la care se adaugă ulterior o acidoză metabolică (prin acumulare de metaboli și acizi). Tratamentul intoxicației acute este simptomatic: combaterea hipertermiei prin împachetări reci, corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic. Perfuzia intravenoasă cu soluție de bicarbonat de sodiu este foarte importantă deoarece, pe lângă corectarea acidozei, favorizează deplasarea salicilaților din creier spre sânge și eliminarea lor renală (crește proporția formei disociate).

Acidul acetilsalicilic se administrează pe cale orală, de preferință pe stomacul plin. Doza antipiretică și analgezică pentru o dată este de 0,5-1 g, eventual repetat la 4 ore. La copii se recomandă 10-20 mg/kg la fiecare 6 ore, fără a depăși 1,5 g zi.

În *reumatismul articular acut* se administrează 4-8 g zi (fracționat câte 1 g odată), în perioada activă a bolii și două săptămâni după dispariția simptomelor, apoi doza se micșorează până la suprimarea medicației.

În *poliartrita reumatoidă* sunt necesare 3-5 g zi. În ultimii ani aspirina a fost recomandată pentru *profilaxia afecțiunilor tromboembolice*.

Contraindicații. Insuficiență hepatică severă, la ulceros în bol, hemoragice (hipoprotrombinemie, hemofilie) la copii sub 5 ani (ar cu ocazia intervențiilor chirurgicale se întrerupe administrarea cu o săptămână înainte).

Acetilsalicilatul de lizină este mai solubil în apă decât acidul acetilsalicilic și mai bine suportat gastric, neproducând sângerări digestive. Se injectează intramuscular sau intravenos cantitatea corespunzătoare la 1 g acid acetilsalicilic.

Difluometul este derivat fluorat al acidului acetilsalicilic, cu potență antiinflamatoare și analgezică superioară aspirinei și acțiune prelungită 8-12 ore. Este util în stomatologie, administrat înainte unei proceduri chirurgicale minore. Doza curentă este de 0,5 g la 12 ore.

Fenilbutazona și oxifenbutazona, derivați de pirazolidin-5-dionă, cu acțiune predominant antiinflamatoare - anti-reumatică (amneză durerea și scad fenomenele inflamatorii în poliartrita reumatoidă, spondilita ankilopoietică, reumatismul cronic, criza gutoasă, tromboflebită). Efectul unei doze de 300 mg echivalează cu cel al 2,7-3 g acid acetilsalicilic.

Fenilbutazona provoacă *efecte adverse* la 25-40% dintre bolnavi, obișnuit la oprirea tratamentului în 10-15% din cazuri. Fenomenele cele mai supărătoare sunt iritația gastrică cu arsuri, dureri epigastrice, greață, vomă, activarea ulcerului gastroduodenal și favorizarea complicațiilor sale (hemoragii digestive, perforații). Uneori se produce retenție hidrosalină (prin acțiune directă asupra rinichilor); volumul plasmatic crește, pot apărea edeme, este favorizată decompensarea insuficienței cardiace. Rareori pot surveni necroză tubulară renală, necroză hepatică, dermatită (care poate evolua către o formă extensivă), agranulocitoză sau reacții leucemoide. Datorită frecvenței și gravității efectelor nedorite, este necesar ca fenilbutazona să fie indicată cu precauție.

Este contraindicată la ulceros cardiaci, hipertensivi renali, hepatici, în boli de sânge și la alergici. De asemenea, trebuie evitată la bătrani, deoarece riscul reacțiilor alergice este crescut. Se va administra cu prudență la femeia gravidă.

Se administrează obișnuit oral 600 mg zi, timp de 7-10 zile. Pentru a diminua riscul reacțiilor adverse, mai ales iritația gastrică, doza zilnică se fracționează în trei prize (imediat după mese). La nevoie se poate continua cu doze de întreținere de 200 mg zi (în două prize, după mese), dar tratamentul de durată trebuie evitat. Se poate administra și pe cale rectală (în supozitoare) sau, înecabil intramuscular profund.

Metamizolul sodic este un derivat de pirazolidin bine solubil în apă, care se poate administra atât oral, cât și parenteral. Are efecte analgezice-antipiretice asemănătoare acidului acetilsalicilic, dar efecte antiinflamatoare reduse. Are și oarecare acțiune antispastică. Este eficient în cefalee migrai, nevralgii, dureri postextracți dentare, durerea din unele disfuncții temporo-mandibulare. Reacțiile adverse rare sunt de natură alergică.

Paracetamolul (acetaminofenol) este derivat de para-amino-fenol, cu potență antipiretică și analgezică medie, dar fără efecte antiinflamatorii. Este util în special la bolnavii cu hipersensibilitate la aspirină sau care prezintă afecțiuni gastrointestinale. Acționează predominant la nivelul SNC unde inhibă COX. Enzima din țesuturile periferice este puțin influențată, ceea ce justifică în parte lipsa efectului antiinflamator. Poate fi cauză de trombocitopenie. Se administrează oral 500 mg o dată (fără a depăși 2,5 g zi). Administrat timp îndelungat, în doze mari, poate provoca nefrită interstițială și necroză papilară.

Ingerat în doze mari, poate provoca *intoxicările acute*, având ca principale manifestări vomă, hemoragii digestive, leziuni hepatice, necroză tubulară renală, edem cerebral, hiper- sau hipokaliemie. Este caracteristic fenomenul de *citoliză hepatică masivă* indusă, probabil de un metabolit toxic. Întrucât acest metabolit toxic este inactivat de glutatyon, tratamentul intoxicației se face cu doze mari de acetilcisteină, sursă de glutatyon pentru ficat.

Indometacina este un derivat de acid indolacetic, foarte activ ca antiinflamator. Administrată în poliartrita reumatoidă atenuează fenomenele inflamatorii la circa 60% din bolnavi. Efectul favorabil de ordin subiectiv și obiectiv se manifestă prin diminuarea redorii matinală, micșorarea volumului articulațiilor inflamate, reducerea durerii, creșterea funcționalității etc. Eficacitatea are caracter simptomatic. Rezultate bune pot fi obținute și în spondilartrita ankilopoetică, coartroză, crize de gută. Indometacina este unul dintre cei mai puternici inhibitori ai sintezei PG, atât în țesuturile periferice, cât și în creier. Indometacina are și proprietăți analgezice și antipiretice.

Eficacitatea indometacinei este, în general, superioară celei a acidului acetilsalicilic, dar riscul *reacțiilor adverse* este mare, fapt pentru care utilizarea este limitată la cazuri selecționate, severe de boli reumatice. Frecvența reacțiilor adverse este de 25-50%, iar 15-20% dintre bolnavi sunt obligați să întrerupă tratamentul. În sfera digestivă pot apărea anorexie, greață, epigastralgie, diaree, mai rar stomalită, ulcer, scter. Un număr mare de bolnavi (circa 25%), care primesc tratament cronic, prezintă o cefalee frontală, uneori intensă. S-au semnalat, mai ales, în caz de tratament îndelungat, tulburări de vedere (prin depozite corneene, chiar icterarea retinei), neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie aplastică. Alte efecte nedorite au caracter alergic, de tip anafilactic: erupții articariene, crize de astm.

Indometacina este *contraindicată* la copii, în timpul sarcinii (trebuie folosită cu prudență la bătrani și la renali). Trebuie evitată la ulcerosi, psihici, Parkinsonienți și epileptici (poate agrava boala). Are potențial teratogen dacă este administrată în primul trimestru de sarcină. În doze mari poate provoca rezorbția embrionară. Administrată în ultimile săptămâni de sarcină, determină întârzierea declanșării travaliului.

Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 25 mg de 3-4 ori zi, în timpul meselor sau imediat după. La nevoie, se pot folosi doze mari, dar depășirea a 150 mg zi crește considerabil pericolul reacțiilor adverse.

Sulindacul este analogul inden al indometacinei. Are jumătate din potența acestuia ca antiinflamator, analgetic și antipiretic. Este mai bine suportat decât indo-

metacina. Sulindacul este transformat, de către flora intestinală și la nivelul ficatului, într-un metabolit sulfidic responsabil de activitatea biologică.

Ketorolacul este derivat de acid indolacetic, cu acțiune analgezică, dar și antipiretică și antiinflamatoare, intensitatea cărora corelează cu gradul de inhibiție a ciclooxigenazei. Se utilizează în tratamentul de scurtă durată a durerii (este util) și eficient în terapia durerii endodontice și postextractionale.

Efecte adverse: toxicitate gastrointestinală și/sau renală (ulcer peptic, ulgurie), edeme, astm sau dispnee, scaun cu sânge, depresie psihică, sângerări anale, stomatită, indigestie, somnolență.

Contraindicații: polipi nazali, reacții alergice, astm bronșic, hepatită evoluтивă, ulcer peptic, ulcitură ulcerativă, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică, septicemie, hemofilie, lupus eritematos sistemic.

Utilizare: pentru comprimate, doza inițială este de 20 mg, apoi urmează câte 10 mg de 4 ori pe zi. Pacienții cu masă corporală sub 50 kg vor primi doza inițială 10 mg și mai departe câte 10 mg de 4 ori pe zi. Intramuscular, doza inițială - 60 mg, apoi câte 30 mg la fiecare 6 ore. Pentru persoanele vârstnice (peste 65 ani) doza se reduce la jumătate.

Ibuprofenul este un compus de sinteză cu structură arilpropionică. Eficacitatea este net superioară acidului acetilsalicilic, în condiții experimentale, dar asemănătoare clinic, la bolnavii cu poliartrită reumatoidă. Este eficient în durerea de cauză dentară. Administrat înainte extracției cel de al treilea molar, diminuează semnificativ durerea intra- și post-extracție. Ibuprofenul poate fi cauză de tulburări dispeptice, mai ales gastralgii. Dintre accidentele rare sau foarte rare s-au semnalat hemoragii digestive și ulcer citoliză hepatică, tulburări de vedere, tulburări hematologice.

Ketoprofenul este derivat de acid anilpropionic cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipiretică și antiagregantă datorită inhibiției sintezei prostaglandinelor și stabilizării membranelor lizozomiale. Este mai activ ca ibuprofenul. Efectul antiinflamator este comparabil cu cel al fenilbutazonelor sau indometacinii.

Indicații: poliartrita reumatoidă, preparat de primă elecție în spondilartroză, ankilozantă, spondiloză, spondiloză, coxartroză, artroză, psoriază, puseurile de gută, tenosinovite, bursite, tendovaginitele, durerile medii și moderate după intervențiile stomatologice și ginecologice și chirurgicale, dismenoreea primară.

Efecte adverse: depresie, dermatită alergică, iritație rectală și sângerări din rect (în administrarea supozitoarelor cu ketoprofen), cistită, tulburări vizuale, acutene, retenție de lichid (creșterea tensiunii arteriale a hipertensivi și oligurie, edeme asociu ponderal), stomatită, ulcerativă, vertij, somnolență, cefalee, irascibilitate, dureri abdominale, flatulență, constipație sau diaree, prurit, greață.

Contraindicații: ulcerul gastric și duodena, evoluтив sau în antecedente, insuficiență renală sau hepatică, astm bronșic, lupus eritematos sistemic, cistită hemoragică, hemoragii hemoroidale, hemofilie, afecțiuni zădărnice, polipi nazali, anemie ciroză hepatică, bronhospasm, stomatită.

Utilizare: antireumatică, doza inițială - 150-300 mg divizată în 3-4 prize sau 75 mg de 3 ori pe zi sau 50 mg de 4 ori pe zi, analgezică și antidismenoreică - 50

mg de 4 ori pe zi (poate fi mărită până la 75 mg). Dozele pediatrice nu sunt stabile. Formele topice se aplică în strat subțire pe regiunile dureroase o dată sau de câteva ori pe zi.

Diclofenacul, un derivat anilacetic, este un antiinflamator activ, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, dar cu o toleranță mai bună decât a acesteia. Datorită frecvenței de 20% a reacțiilor adverse gastrointestinale există în uz un preparat care asociază diclofenac și misoprostol (analog de PGI₂, Artrotec®) cu rol de reducere a incidenței ulcerului gastric și duodenal. De asemenea, prezintă un risc mai mare decât alte antiinflamatoare nesteroidiene de creștere a transaminazelor serice.

În plus, față de condiționarea sa sub formă de comprimate sau tablete, există și soluții oftalmice care sunt indicate pentru prevenirea inflamației oculare postoperatorii, precum și creme, unguente sau geluri pentru acțiune locală, antireumatică.

Nabumetona este un antiinflamator nesteroidian non-acidic fiind convertit la nivel hepatic în derivat acid, care este activ. Are un timp de înjumătățire lung de 24 de ore, ceea ce permite administrarea unei singure doze zilnice. Concentrația sa plasmatică crește cu aproximativ 30% și timpul de înjumătățire se dublează la pacienții cu insuficiență renală. Eficacitatea antireumatică este similară altor antiinflamatoare nesteroidiene din aceeași clasă.

Acidul flufenamic, compus din grupa fenamajilor, este un antiinflamator antireumatic cu acțiune intensă. Este relativ bine suportat. Poate fi cauză de tulburări digestive, foarte rar citoliză hepatică.

Piroxicamul este cel mai cunoscut și utilizat dintre oxicami, un inhibitor neselectiv de COX, care la concentrații mari inhibă și funcționalitatea limfocitelor. Are proprietăți antiinflamatoare marcate, similare indometacinei, și este un analgezic și un antipiretic activ.

Caracteristica sa farmacocinetică constă în timpul de înjumătățire lung (50-60 de ore), ceea ce permite administrarea sa într-o singură priză zilnică. Este metabolizat hepatic în compuși inactivi și are o circulație enterohepatică, cu posibilitatea utilizării sale la bolnavii cu insuficiență renală.

Este relativ bine suportat, dar **reacțiile adverse**, în special cele gastrointestinale, cresc mult în caz de utilizare în doze mai mari de 20 mg/zi și pe perioade mai lungi de timp.

Fenoxicamul are proprietăți similare piroxicamului, cu un timp de înjumătățire de 72 de ore, fiind relativ bine suportat.

Meloxicamul este înrudit cu piroxicamul și este mai selectiv pe COX-2 în comparație cu acesta. Ca atare, riscul de afectare digestivă este mult mai mic, la fel și efectul antiagregant plachetar.

Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2

O grupă relativ recent introdusă în practica clinică este cea a inhibitoarelor selective ale COX-2, denumite în mod special **coxibii**. Dintre aceștia, cei mai cunoscuți sunt **celecoxibul** și **rofecoxibul**. În 2002 fiind autorizate și alte molecule din această clasă: **etoricoxib**, **parecoxib**. Inhibitori selectivi de COX-2 au efecte adverse renale și digestive mult reduse ca frecvență și intensitate, deoarece blochează selectiv și

reversibil doar COX-2. Aceasta are valoare cu atât mai mare, cu cât este demonstrat faptul că inhibarea selectivă a COX-2 se asociază cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice comparative cu ale celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene. Deoarece nu inhibă COX-1 această clasă de medicamente nu are efect antiagregant plăchetar cu creșterea timpului de sângerare.

Din punct de vedere al *reacțiilor adverse* deși este clar că prezintă un risc mult redus de ulcere gastrice și duodenale comparativ cu antiinflamatoare nesteroidiene inhibitoare atât de COX-1 cât și de COX-2 totuși manifestă reacții adverse comune altor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, alergii cutanecornuice etc. Faptul că nu sunt ulcerogene se datorează acțiunii lor de a inhiba numai ciclooxigenaza 2 (inducibilă). Efectu gastroprotector și antifunc-tiv se realizează la nivelul mucoasei gastrice de către prostaglandinele E sintetizate pe calea COX-1 (constitutivă).

Medicamentele din această clasă au timp de înjumătățire lungi (celecoxibul 11 ore, rofecoxibul 17 ore, etoricoxibul 22 ore), ceea ce permite administrarea lor într-o priză zilnică. După sistarea tratamentului medicamentele persistă în organism o perioadă de timp, astfel efectul lor se menține și după ce nu mai sunt administrate.

Rofecoxibul folosit ca antiinflamator oral, în priză unică, actual este retras de la utilizare, deoarece crește incidența infarctului miocardic.

Parcecoxibul este denumită singurul inhibitor de COX-2 care poate fi administrat pe cale injectabilă, pentru efectul analgezic intens și rapid instalat (combaterea durerii acute postoperatorii). Doza recomandată este de 40 mg de 1-2 ori/zi.

În afara coxibilor se mai utilizează ca inhibitori selectivi de COX-2 nimesulidul (care se utilizează ca antiinflamator și analgezic cu administrare orală) și nabumetona – ca antiinflamator administrat, de asemenea, oral.

14.2 Antiinflamatoarele steroidiene

Sunt substanțe naturale sau de sinteză, care realizează efecte de natură metabolică, antiinflamatoare, antialergice și imunosupresoare.

După comunicarea lui Ph. Hench (1948) despre efectul curativ strălucit al cortizonului în faza acută a artritei reumatoide, glucocorticoizii au ocupat un loc important în terapia unor boli, în care procesul inflamator are semnificație patogenetică predominantă.

Principalul *glucocorticoid* fiziologic este **hidrocortizonul** sau **cortizolul**, care este produs în zona fasciculată și reticulară a corticosuprarenale – pornind de la colesterol. Cantitatea secretată este de 2,5-25 mg/zi, cu un maxim al secreției între orele 05-00 – 08-00 dimineața și cu un minim al secreției după orele 24-00. În condiții de stres, solicitare fizică, frig, infecții, dureri intense etc. secreția zilnică se dublează.

Hidrocortizonul circulează în sânge legat în proporție de 90% de proteinele plasmatice, în principal de o altă globulină specifică, numită transcortina sau C-HG (corticosteroid binding globuline).

Metabolizarea hidrocortizonului se realizează predominant hepatic prin hidroxilare, iar timpul de înjumătățire plasmatică variază între 60-90 minute. Metaboliții rezultați sunt eliminați renal, în principal sub formă conjugată.

Hidrocortizonul se poate considera ca regulator natural (inhibitor) al reacțiilor inflamatorii, substituenții sintetici depășesc esențial hormonul suprarenalelor după activitate. Căutarea substituenților sintetici cu efecte adverse reduse continuă. Preparatele existente se pot diviza după mai multe principii:

Clasificarea glucocorticoizilor

I. După durata acțiunii:

- 1. De durată scurtă* ($T_{1/2}$ 8-12 ore) cortizon, hidrocortizon
- 2. De durată intermediară* ($T_{1/2}$ 12-36 ore) prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă.
- 3. De durată lungă* ($T_{1/2}$ 36-54 ore) dexametazonă, betametazonă

II. Din punct de vedere al potenței acțiunii antiinflamatoare și glucoreglatoare (care nu pot fi separate), glucocorticoizii se împart în 3 categorii

- 1. Cu potență mică* (unitate de doză 20-25 mg) cortizon, hidrocortizon
- 2. Cu potență intermediară* (unitate de doză 4-5 mg) prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, flucortolon
- 3. Cu potență mare* (unitatea de doză 0,6-0,75 mg) betametazonă, dexametazonă.

III. După raportul dintre efectele antiinflamator-glucoreglator și cei de retenție a sării și apei se disting

- 1. Glucocorticoizii care nu au efect antiinflamator și glucoreglator, căi și efect de retenție a apei și sării* cortizon, hidrocortizon
- 2. Glucocorticoizii cu efect antiinflamator marcat și de retenție a sării și apei slab* prednisonul, prednisolon, metilprednisolon
- 3. Glucocorticoizii cu efect antiinflamator marcat, lipsiți practic de efect de retenție a sării și apei* triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă, fluprednisolon.

Clasificarea glucocorticoizilor în funcție de modul de administrare

- I. Pentru administrare orală:** betametazonă, dexametazonă, cortizon, metilprednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolonă, fludrocortizon
- II. Preparatele pentru utilizarea intramusculară, intravenoasă, intraarticulară** a) forme obișnuite: hidrocortizon, hidrocortizon hemisuccinat sodic, prednisolon hemisuccinat sodic, metilprednisolon hemisuccinat sodic, dexametazonă fosfat sodică, betametazonă fosfat sodică. b) depoforme (cu acțiune prolongată) acetat de metilprednisolon, acetonid de triamcinolonă, soluții de Diprspan[®], Diprofor[®], Fliosteron[®] (componența: betametazonă fosfat disodică și betametazonă dipropionat)
- III. Glucocorticoizii inhalatorii pentru tratamentul astmului bronșic:** acetonid de triamcinolonă, beclometazonă, budesonid, flunisolid, fluticazon.
- IV. Preparatele pentru uz extern în practica dermatologică:** a) preparate de componență simplă: hidrocortizon (unguent, cremă), hidrocortizon butirat (unguent, cremă, loțiune emulsie), prednisolon (unguent), mazipredon (unguent), aceponat de metilprednisolon (unguent),

acetonid de triamcinolonă (unguent, cremă), acetonid de flucemolon (unguent, cremă, loțiune), haometazon (unguent, cremă), betametazonă dipropionat (unguent, cremă, gel), budesonid (unguent, cremă), fluorocorton (unguent, cremă), mometazon (unguent, cremă, loțiune).

h) preparate combinate: unguent Oxycort[®] (componentă: hidrocortizon, ox tetracilină), unguent Su lidesortam[®] (componentă: hidrocortizon, sulf precipitat), unguent Dermozokn[®] (componentă: prednisolon, clorhidrat, antiseptic), unguent Mikozokn[®] (componentă: mazipreson miconazol), aerosol Flucristolon[®] (componentă: triamcinolonă, tetracilină), unguent Sinalar N, Flucinar N[®] (componentă: acetonid de flucemolon, momcină), unguent Lorinden C[®] (componentă: flumetazon, clorhidrat), unguent (cremă) Triderm[®] (componentă: betametazonă dipropionat, gentamicină, clotrimazol) etc.

- V. **Preparatele utilizate în bolile ORL:** clorhidrat de prednisolon (suspensie) picături (săruri) (componentă: betametazon fosfat disodic, gentamicină), beclometazon, triamcinolonă (nazacort aerosol), flumisol, flutazon, mometazon picături Sofradex[®] (componentă: dexametazonă fosfat sodică, gramicidină, framicecină).

- VI. **Preparatele folosite în oftalmologie:** hidrocortizon (unguent), clorhidrat de prednisolon (suspensie), acetat de prednisolon (suspensie), dexametazonă fosfat sodică (soluție), fluorometolon (suspensie), dezonid (unguent, picături), fluorocortison picături Su fanizokn[®] (componentă: acetat de prednisolon, sulfacetamidă) picături Sofradex[®], unguent și picături Lubetar[®] (componentă: betametazonă fosfat disodic, cloramfenicol, tetracilină, colistină) etc.

- VII. **Preparatele utilizate în proctologie (pentru tratamentul hemoroizilor și altor boli în zona anorectală):** supozitoare (capsule) și unguent Proctosedil[®] (componentă: hidrocortizon, framicecină, esculozid - preparat din castan sălbatică), supozitoare și unguent Posterizan forte[®] (componentă: hidrocortizon, extract din tulpinile de Celibașii), supozitoare Proctozin leva[®] (componentă: hidrocortizon, alantoin, benzocaină, mentol, oxid de zinc, acetat tartrat de aluminiu), unguent A xobin[®], supozitoare (unguent) Ultraproct[®] etc.

Din punctul de vedere al mecanismului de acțiune, glucocorticoizii străbat ușor membranele celulare datorită liposolubilității lor, se cupcează cu un receptor citoplasmatic, iar **complexul glucocorticoid-receptor** străbate membrana nucleară și se fixează pe lanțurile ADN, determinând o amplificare a transcripției, cu formare de ARNm, care inițiază formarea de noi proteine responsabile de efectele specifice ale glucocorticoizilor. De asemenea, ei acționează asupra receptorilor membranari, cu stabilizarea membranelor celulare, lizozomale și mastocitare și a membranelor celulelor musculare netede vasculare.

Introducerea hidrocortizonului (sau sporirea producerii de glandele proprii) provoacă modificări caracteristice în metabolismul glucidic, proteic, lipidic și hidro-electrolitic. Preparatul acționează asupra funcției sistemului cardiovascular, rinichi

lor mușchilor scheletici și sistemului nervos central. Efectele metabolice numeroase ale hormonului sunt legate de activarea unor enzime și de inhibarea altora. Pentru hidrocorizon, ca și pentru alți hormoni steroideni, este caracteristică evoluția lentă a acțiunii asupra proceselor plastice și metabolismului energetic.

Gluco-corticoizii sunt elemente importante în mecanismele de adaptare ale organismului la stres, adică de adaptare a organismului la condițiile extreme de mediu. Ei provoacă modificări în funcțiile enzimice care asigură mobilizarea îndelungată a rezervelor energetice pe calea catabolismului diferitelor tipuri de metabolism către catabolism. Sub influența gluco-corticoizilor se accelerează neformarea enzimelor catabolismului (transaminazele, oxalazele etc.) care asigură utilizarea aminoacizilor și lipidelor în metabolismul energetic, de anabolică, a enzimelor gluconeogenezei, gluco-6-fosforazei și lipogenezelor ceea ce asigură îmbunătățirea de lungă durată a necesarului de glucidă al diferitelor organe.

Efectele asupra metabolismului glucidic. Gluco-corticoizii au rol esențial în menținerea homeostaziei glucidice în condiții de criză a organismului, au rol esențial în menținerea nivelului normal al glicemiei și în apăsarea nivelului SNG cu glucidă, stimulează neogluconeogeneza din aminoacizi, scade utilizarea glucidelor în țesuturile prin scăderea penetrării celulare și depimerarea oxidării aerobe a glucidelor, stimulează gluconeogeneza hepatică și musculară (prin activarea lipogenezelor).

Efectele asupra metabolismului lipidic. Gluco-corticoizii stimulează poliza cu creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor, acizilor grași și colesterolului, dar prin secreție reactivă de insulină, ca urmare a hiperglicemiei, se produce și o stimulare a lipogenezelor care conduce la distribuția caracteristică a țesutului adipos în arcul fetei, gâtului și rădăcinii membrului inferior (ushing).

Efectele asupra metabolismului proteic. Cu excepția hepatocitelor, gluco-corticoizii stimulează catabolismul proteic în toate celulele, cu creșterea intrinsecă de aminoacizi și cu negativarea balanței azotale. Gluco-corticoizii scade asimilarea acidului alimentar și creșterea eliminării cu urină a ureei, creșterea nivelului uric și aminoacizilor. În mai multitatea organică are loc inhibarea sintezei proteice și ca consecință se inhibă regenerarea fiziologică, mai ales, a elementelor mușchilor gastrointestinale și a fibrelor îndelungată preparate este posibilă apariția ulcerărilor. Gluco-corticoizii împiedică creșterea granulațiilor, pătrunderea capsurilor, calitrizarea plăgilor, multiplicarea și maturizarea fibroblastelor, sinteza colagenului și creșterea sintezei. Spre deosebire de alte organe, în ficat gluco-corticoizii provoacă efect anabolic, dar nu catabolic, ei induc sinteza proteinelor structurale și funcționale în hepatocite datorită stimulării biosintezelor ARNm și ARNr în nucleol. Datorită creșterii biosintezelor proteice în ficat și acumulării de lipide crește masa și dimensiunile acestui organ.

Efecte asupra metabolismului hidro-electrolitic. Gluco-corticoizii prezintă slabe efecte de tip mineralocorticoid, determinând retenția de ioni de sodiu și de apă și pierderea de ioni de potasiu și hidrogen, scade absorbția și crește eliminarea de ioni de calciu.

Gluco-corticoizii participă în procesele de dezvoltare generală a organismului și în diferențierea celulară și tisulară. Experimental s-a demonstrat acțiunea de-

mulatoare a lor asupra formării ţesutului alveolar pulmonar a glandelor mamare, retinei, măinii cerebrale. Glucocorticoizii cresc sinteza surfactantului în plămâni fătului şi nou-născuţilor. Cu vârsta, cantitatea de proteine-receptori ai glucocorticoizilor în pulmoni treptat se micşorează.

Glucocorticoizii sunt necesari pentru *activitatea normală a sistemului cardiovascular*. În insuficienţa corticosuprarenală cu scăderea sintezei de glucocorticosteroidi arterele şi capilarele pierd capacitatea de a reacţiona la impulsurile vasoconstrictoare simpatice şi a acţiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor. Scade debitul cardiac. Glucocorticoizii menţin stabilitatea membranei capilare şi micşorează permeabilitatea pentru partea lichidă sanguină şi elementele figurate din patul vascular, evluipa edemului insular. Glucocorticoizii reduc permeabilitatea barierei hemato-encefalice pentru toxine, acţionează lezantă a surplusului de catecolamine asupra vaselor şi cordului. Glucocorticoizii participă la asigurarea structurii şi funcţiei normale a muşchilor, asigurând aportul de glucoză şi restabilirea rezervei de glicogen în perioada postlucului. La aceasta contribuie influenţa pozitivă a hormonului asupra circulaţiei sanguine, inclusiv asupra microcirculaţiei, în muşchi şi asupra balanţei electrolitice.

Glucocorticoizii contribuie la *funcţionarea normală a SNC*. Ei manifestă acţiune pozitivă asupra psihicului şi reacţiilor comportamentale, îmbunătăţesc starea psihică. însă la folosirea îndelungată a dozelor mari cu scopuri curative, glucocorticoizii pot provoca euforie şi, insomnie, amplifică reacţiile psihotice la persoanele cu dereglări psihice.

Efecte sanguine. Glucocorticoizii au *efect limfolic*, în scăderea limfocitelor circulante ca urmare a deprimării sintezei proteice la nivelul timusului, ganglionilor limfatici şi splinei. Numărul de limfocite scade cu până la 70%, prin redistribuirea lor către depozite (ganglioni, splină). Prin acelaşi mecanism de redistribuire, scade numărul bazofililor, eozinofililor şi monocitelor.

Glucocorticoizii determină *leucocitoză* marcată prin facilitarea trecerii limfocitelor din măduşa hematoformatoare în circulaţie, cât şi prin scăderea migraţiei lor către alte ţesuturi.

Numărul de eritrocite şi valorile hemoglobinei cresc uşor iar durata de viaţă a hematiilor este prelungită.

Glucocorticoizii determină creşterea coagulabilităţii şi scăderea VSH.

Efecte oculare, urmare a aplicării locale, constau în creşterea presiunii intra-oculare. Administrarea sistemică îndelungată poate provoca, mai ales, la tineri, *cataractă subcapsulară posterioară* ireversibilă cu pierderea consecutivă a vederii.

Efecte antiinflamatorii. Glucocorticoizii realizează efect antiinflamator marcat, superior celui produs de antiinflamatoarele nesteroidiene, ce interesează toate fazele procesului inflamator. Aceste substanţe inhibă toate tipurile de reacţie inflamatorie. Ei determină deprimarea sintezei mucopolizaharidelor, stabilizează membranele lizozomale şi membranele pereţilor capilari, împiedică migrarea leucocitelor şi fagocitoza, deprimă multiplicarea fibroblaştilor şi sinteza colagenului, cu inhibarea formării ţesutului de granulaţie în etapele târzii ale inflamaţiei. Glucocorticoizii induc sinteza unei proteine cu proprietăţi antiinflamatoare denumite lipocortină. Ace-

te proteine inhibă activitatea fosfolipazei A₂ -enzimă esențială pentru eliberarea din fosfolipidele membranare a acidului arahidonic și a altor acizi grași polinesaturați monocarboxilici care sunt precursori în sinteza de eicosanoidi. Este astfel inhibată atât sinteza de eicosanoidi ciklooxigenazici cât și sinteza de eicosanoidi lipooxigenazici (în principal leucotriene). Astfel, acțiunea antiinflamatoare a glucocorticosteroidilor este mai complexă decât acțiunea antiinflamatoarelor nesteroidiene.

Efecte antialergice. Sunt obținute ca rezultat al deprimării sistemului imun și a efectului antiinflamator în urma împiedicării sintezei interleukinei 2 și limfokinelor (factor chemotactic, factor de proliferare a limfocitelor, factor de activare a macrofagilor, factor de permeabilizare a capilarelor) de către limfocitele T, urmare a scăderii proliferării acestora. Concomitent sunt diminuate consecințele inflamatorii ale reacției antigen-anticorp. Glucocorticoidii nu împiedică interacțiunea antigen-anticorp și nici eliberarea de histamină, însă scad sinteza de histamină, stabilizează membranele celulare și scad răspunsul tisular la histamină și față de antigen-anticorp.

Efecte imunosupresoare. Glucocorticoidii deprimă imunitatea celulară prin inhibarea eliberării de interleukina 2 din limfocitele T, împiedică acțiunea și multiplicarea interleukinei 2 asupra limfocitelor, citotoxice inhibă eliberarea interleukinei 1 și a TNF din monocitele activate de antigen, împiedică amplificarea răspunsului imun de către interferonul γ produs de limfocitele T activate.

Astfel, glucocorticoidii manifestă acțiune complexă și multilaterală asupra metabolismului energetic, proceselor plastice asupra funcției unui șir de organe și sisteme. Unul sau alt aspect al acestei acțiuni poate deveni scopul utilizării glucocorticoidilor în multiple și diverse procese patologice. Se pot evidenția trei direcții principale, însă nepuizabile ale utilizării clinice a glucocorticoidilor: folosirea preparatelor în calitate de remedii antiinflamatoare, antialergice cu acțiune rapidă și marcată, de asemenea, în tratamentul pacienților de diversă generație, traumelor cranio-cerebrale ș.a.

Indicații. Glucocorticoidii sunt utilizați ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală cronică și ca medicație simptomatică în procese inflamatorii, alergice, boli autoimune etc.

Categoriile de afecțiuni în care se administrează glucocorticoidii

1. **procesele inflamatorii:** reumatism articular acut cu cardită reumatismală, artrite, poliartrită cronică evolutivă, artroze;
2. **boli de sistem:** lupus eritematos sistemic și alte colagenoze (artrita reumatoidă, periarterita nodulară, scleroderma etc.);
3. **boli hepatice:** hepatită cronică activă, ciroză, hepatită acută fulminantă;
4. **boli digestive:** colită ulcerativă, ileită terminală;
5. **boli renale:** glomerulonefrită, sindrom nefrotic;
6. **afecțiuni hematologice:** leucemii limfoame, anemii hemolitice, aplastice, purpură trombocitopenică idiopatică;
7. **afecțiuni oculare:** uveite, iridocyclite;
8. **afecțiuni dermatologice:** psoriazis, dermatită bulioasă;
9. **afecțiuni nervoase centrale:** meningite și encefalite virale, tumori cerebrale, sindrom de hipertensiune intracraniană (pentru că reduce edemul cerebral).

- 10 **reacții alergice grave:** șoc anafilactic, edem Quincke, edem glotic, edem pulmonar acut toxic, starea de rău asmatic, rinite alergice, astmul bronșic
- 11 **transplant de organe:** împiedică rejecția grefelor prin efect imunosupresor
- 12 **sindrom de urgență cu risc vital:** șoc colaps cardiocirculator (denarece determină umplere vasculară prin efect de retenție hidrosalină și potențează efectele vasoconstrictoare și cardiotimitoare ale catecolaminelor).
- 13 **ca tratament de substituție:** în insuficiența corticosuprarenală cronică (boala Addison) și acută (sindrom Waterhouse - Friederichsen), în care se încearcă corectarea deficitului endogen de glucocorticoizi prin administrarea de doze echivalente cu secreția zilnică, mimând ritmul circadian de secreție și folosind medicamente cât mai apropiate de glucocorticoizii fiziologici.
14. **traume craniocerebrale,** letus.
- 15 **infecții bacteriene și virale acute** care decurg cu temperatură înaltă și intoxicație, condiție obligatorie în infecții administrarea remediilor chimioterapice eficiente cu controlul bacteriologic minuțios. Glucocorticoizii diminuează toxicoza, febra îmbunătățesc apetitul și starea subiectivă. Hormonoterapia trebuie să cuprindă numai perioada acută a infecției și să fie scurtă (4-7 zile)

Efecte adverse Glucocorticoizii generează frecvent efecte adverse, adesea severe

Cele mai importante efecte adverse sunt reprezentate de exagerarea efectelor metabolice și de posibilitatea instalării corticodependenței, prin deprimarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Pot să apară

- 1 **hiperglicemie**, cu posibilitatea dezvoltării unui diabet steroid *de novo*,
- 2 **creșterea catabolismului proteic** cu diminuarea proteinelor musculare și tegumentare și lăspirea maselor musculare (*miopatie corticosteroizică*) și fenilizarea tegumentelor, degradarea matricei proteice a oaselor cu risc crescut de fracturi la eforturi minime și necroză aseptică pe cap femural,
- 3 **exagerarea efectelor asupra metabolismului lipidic** duce la creșterea concentrației plasmatice a colesterolului, trigliceridelor și redistribuirea caracteristică a grăsimilor;
- 4 **prin efect de retenție hidrosalină** și creșterea eliminării ionilor de fosfor și calciu pot apare edeme, hipokaliemie și litiază renală (necesită administrare de diuretice și clorură de potasiu);
- 5 **crize hipertensive**, prin retenție hidrosalină (se administrează diuretice),
- 6 **stimularea SNC** cu insomnie, excitație corticală, convulsii și apariția de modificări psihice (nevroze, psihoze), care necesită administrare de deprimate ale SNC (hipnotice, anxiolitice, anticonvulsivante),
- 7 **efecte adverse hematologice** hipercoagulabilitate, cu risc de tromboză (necesită anticoagulante), scăderea rezistenței imune, cu favorizarea grefării unei infecții THC,
- 8 **efecte oculare** creșterea presiunii intraoculare (risc de glaucom corticosteroizic) și favorizarea apariției cataractei,

- 9 *efecte adverse digestive* prin creșterea secreției de acid clorhidric și deprimarea mecanismelor citoprotectoare, se poate constata reactivarea leziunilor ulcerose preexistente, întârzierea vindecării ulcerului, hemoragii digestive superficiale, leziuni intestinale (necesită administrare de antisecretoare gastrice și antacide);
- 10 *efecte adverse endocrine* administrați în doze crescute și pe perioade îndelungate glucocorticoizii determină deprimarea funcțională a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian prin mecanism feedback negativ cu deprimarea secreției de glucocorticoizi endogeni din corticosuprarenală și chiar hipotrofia glandei (ca urmare se instalează hipocorticism endogen (prin deprimarea sintezei de glucocorticoizi) și hipocorticism exogen, tradus prin sindrom Cushing, atrozie, osteoporoză, hiperglicemie, edeme, hipertensiune arterială etc. Suprimarea producției endogene ca urmare a tratamentului corticosteroid de durată va determina dependență de administrarea exogenă a hormonilor corticosteroizi (corticodependență) și va fi urmată de semne de insuficiență corticosuprarenală acută (Rebound cortizonic) la întreruperea bruscă a tratamentului (apatie, astenie, hipoglicemie, tendință de colaps, exacerbarea semnelor bolii tratate, rezistență scăzută la infecții etc.). Pentru evitarea acestei situații, se recomandă administrarea celor mai mici doze de corticoizi care realizează efectul terapeutic vizat pe perioade cât mai scurte, preferabil dimineața, pentru a mima ritmul circadian diurn de secreție și scăderea progresivă a dozelor, după obținerea beneficiului terapeutic. Dacă sunt necesare doze mari, se apelează la scheme de alternare a dozelor (doze duble la intervale de 2 zile), pentru a permite reluarea funcției sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal în zilele de pauză. Pentru a împiedica rebound-ul cortizonic, tratamentul nu se va întrerupe brusc, ci se va apela la scăderea treptată a dozelor;
- 11 *refineren creșterii copilor;*
- 12 *vasculite;*
- 13 *acutizarea infecției cronice* generalizate, infecții latente;
- 14 *la utilizarea topică* atrofia epidermei, dermei și țesuturilor subcutanate, hemoragii punctiforme, dermatită periorală, activarea infecției secundare.

Steroizii naturali - cortizonul și hidrocortizonul - care au întreg spectrul de acțiune al hormonilor corticosuprarenali, sunt de elecție ca medicație de substituție în insuficiența suprarenală. De asemenea, sunt avantajoși în condiții de șoc - colaps, unde acțiunea de retenție hidrosalină este favorabilă. Ei trebuie evitați în toate situațiile în care retenția hidrosalină este dăunătoare - hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă. Steroizii de sinteză, care au efect de retenție hidrosalină slab sau nul, sunt avantajoși în bolile inflamatorii și pot fi utilizați (cu precauție) la hipertensivi și cardiaci.

Steroizii cu durată de acțiune medie sunt mai avantajoși pentru tratamentul de durată, în afecțiuni inflamatorii și alergice. Durata lungă de acțiune determină o deprimare marcată a sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, deci, risc

mare de insuficiență suprarrenală și corticoid dependență glucocorticoid) din această categorie nu sunt potriviți pentru tratamente pre ungice.

Cortizonul este un glucocorticoid fiziologic. În organism este transformat la nivelul hepatului în hidro-cortizon, formă activă biologic. Poartă toate acțiunile caracteristice hormonilor naturali: acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune de reținere a sărui și apei, acțiune antiinflamatoare. Este avantajos ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarrenală, în administrare internă. Se folosește ca atare și sub formă de acetat. În situație în care nu este posibilă folosirea căii orale (de exemplu la gastroenterite severe), se injectează intramuscular sub formă de suspensie aposă. Cortizonul este practic inactiv în aplicații sau injecții locale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau au un caracter relativ în condițiile tratamentului cortizonic în scop substituțiv.

Hidro-cortizonul este principalul glucocorticoid fiziologic. Are acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune antiinflamatoare și produce retenție hidrosalină. Eficacitatea este imitatată la tratamentul de substituție al insuficienței corticosuprarrenale. Contraindicațiile obișnuite nu sunt valabile sau sunt relative în cazul tratamentului de substituție.

Hidro-cortizonul acetat se folosește sub formă de suspensie aposă în injecții locale. Se absoarbe lent, realizând un efect local prelungit. Este indicat pentru efectul antiinflamator în injecții intraarticulare, intraligamentare, periarticulare, epidurale, intratehale, la nivel al schiului - subconjunctival, intracameral sau retrobulbar, trans timpal, intrasinusal, submucos, în servare. Injecțiile trebuie făcute în condiții de asepsie riguroasă. Contraindicațiile sunt cele obișnuite pentru glucocorticoidi, considerând absorbția de la locul injecției. Există preparate de hidro-cortizon acetat pentru aplicații locale de uz dermatologic și oftalmologic. **Hidro-cortizonul sodiu succinat** sau **hidro-cortizonul hemisuccinat** este un preparat hidrosolubil (a pH alcalin) se introduce intravenos în injecții sau perfuzii, fiind de ales în situațiile de urgență. Este indicat în stările de șoc, edem larngian, insuficiență respiratorie acută, astm acut, meningită acută, criză Addisoniană, edem pulmonar toxic, edem Quincke, encefalită acută. În general tratamentul este de scurtă durată, trecând în continuare dacă este cazul la administrarea orală. Contraindicațiile sunt relative, considerând riscurile mari legate de gravitatea afecțiunii tratate. Diabetul gras, ulcer, evoluții psihice, tuberculoză activă, unele infecții virale (varicelă, herpes, cormoran etc.) impun evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

Prednisonul are o potență mai mare decât cortizonul și hidro-cortizonul, privind efectul antiinflamator și glucoregulator. 5 mg prednison au aceeași intensitate de acțiune ca 20 mg hidro-cortizon și 25 mg cortizon (administrate oral). Efectul de retenție hidrosalină, de tip mineralocorticoid, este slab. Durata de acțiune este ceva mai lungă decât cea a glucocorticoidilor naturali. Prednisonul este practic inefficace topic. Forma activă în organism este prednisolona, în care se transformă în ficat. Prednisonul este larg folosit pentru efectele generale antiinflamator și antialergic. Indicația de susținere a organismului în condiții de criză. Reacții adverse și contraindicații sunt cele obișnuite medicației cortizonice.

Prednisolonul are proprietăți asemănătoare prednisonului, fiind utilizat indeo-

sebi pentru efectul antiinflamator. Se administrează oral în aceleași doze. Este eficient și în aplicații locale — preparat pentru uz dermatologic sau oftalmologic. Prednisolonul acetat se administrează oral, se injectează local sub formă de suspensie sau se aplică la nivelul pielii sau ochilor — unguente sau cuirs.

Prednisolonul sodiu succinat și prednisolonul sodiu fosfat sunt preparate hidrosolubile, care pot fi administrate intravenos. Sunt preferabile în situații de urgență.

Triamcinolona este derivatul prednisolonului. Putența este ceva mai mare decât echivalentul fiind de 4 mg triamcinolonă și 5 mg prednisolon. Este practic lipsă de efecte de tip mineralocorticoid. Durata de acțiune este ceva mai mare decât pentru prednisolon. Provocă efectele nefavorite și are contraindicațiile obișnuite medicamentelor corticoidice. Riscurile legate de retenția hidrosalină sunt neglijabile. S-a semnalat o frecvență mai mare de miopie. Se administrează oral, în aceleași doze. Sub formă de suspensie apăsă se injectează intramuscular având efect prelungit.

Triamcinolona acetonid, în suspensie apăsă, injectată intramuscular are efect prelungit. Există și preparate locale dermatologice — unguente, creme, loțiuni care conțin triamcinolonă acetonid.

Dezametazona este un glucocorticoid de sinteză cu putență mare — efectul antiinflamator al unei doze de 0,75 mg este echivalent cu cel al 5 mg prednisolon. Nu provoacă practic retenție hidrosalină. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3 ore. Are efect de lungă durată — 36-54 ore, depinzând continuu funcția hipofizo-corticosuprarenală, ceea ce face ca administrarea îndelungată să nu fie recomandabilă. Dezametazona este utilă ca test diagnostic pentru hiperfuncția corticosuprarenală.

Testul de supresie. Dezametazona acetat în suspensie apăsă poate fi injectabilă local. Dezametazona sodiu fosfat este un derivat hidrosolubil. Se injectează intravenos sau intramuscular fiind indicată în cazurile care necesită tratament corticoidic de urgență. După obținerea efectului dorit se trece la calea orală. Soluția poate fi injectată și local — intraarticular, intralesional sau în infiltrații ale țesuturilor moi. Există și preparate pentru uz oftalmologic și dermatologic.

Utilizarea glucocorticoizilor în stomatologie este limitată și intravenoasă. Glucocorticoizii sunt utilizați în tratamentul ulcerărilor bucale recidivante și alte leziuni ale mucoasei bucale ca: lichen eritem plan, eritem polimorf și pemfigus, mai ales sub formă topică (*triamcinolonă acetonid* 1-2%, *betametazona sodiu fosfat* 0,1-2% ca spray etc.). Uneori chiar injectări intralesionale (*triamcinolonă* *betametazonă* *hidrocortizon* etc.). Sistemica se utilizează *prednisolon* sau *prednisolon*. În practica stomatologică preparatele care conțin glucocorticoizi se utilizează local în tratamentul pulpitelor și parodontitelor parodontitelor bucur mucoasei bucale de caracter inflamator și alergic. În inflamația pulpei dentare se aplică adeseori preparate cu antibiotic și corticosteroid în canalul dentar, deși eficacitatea terapeutică nu este bine stabilită.

În dureri ale articulației temporo-mandibulare (artrite, artroză) se poate injecta intraarticular hidrocortizon acetat sau prednisolon, fără însă a se repeta datorită riscului de deteriorare a suprafeței articulare.

În paralizii faciale unilaterale care de obicei, este de etiologie neconvențională, dar uneori virală, se poate administra sistemic prednisolon în primele zile de la debut.

Administrarea prednisolonului pe cale orală se poate face în perioada imediată postoperatorie în zona dentară, sub formă de cure scurte de 5-7 zile, cu doze în general reduse.

În șocul anafilactic, care poate să se instaleze în cabinetul stomatologic după diverse substanțe utilizate terapeutic, se administrează, de asemenea, h.drocortizon hemisuccinat 100 mg intravenos, doza care se poate repeta la nevoie (vezi tab. 62).

Tabelul 62

Preparatele antiinflamatoare

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
1	Acid acet isalicilic Acidum acetylsalicylicum	Comprimate, câte 0,25; 0,3, 0,325; 0,5, 0,75 g.	Câte 1-4 comprimate de 3-4 ori pe zi (după mese).
2	Acetam nofen Acetaminophen-um	Comprimate (capsule), câte 0,2, 0,325 și 0,5 g. Supozitoare câte 0,125, 0,25, 0,3, 0,5 și 1,0 g. Suspensie 2,4% câte 60 ml și 100 ml Sirop 4% câte 100 ml	Câte 0,2-0,5 de 2-3-4 ori pe zi. Câte 1 supozitor intrarectal de 4 ori pe zi Câte ½ - 1 linguriță de 2-3 ori pe zi.
3	Fenilbutazon Phenylbutazonum	Comprimate, câte 0,05; 0,15 g. Soluție 20% în fiole, câte 3 ml. Unguent 5% câte 20,0 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Intramuscular profund, câte 1,5-3 ml. De aplicat pe porțiunile afectate (fără a freciona).
4.	Metamizo. sodic Metamizolum natrium	Comprimate câte 0,5 g. Soluție 25% și 50% în fiole, câte 1 ml, 2 ml, 5 ml. Supozitoare, câte 0,65 și 1,0 g.	Câte ½-1 comprimat de 2-3 ori pe zi (după mese). Intramuscular (intravenos lent), câte 1-2 ml de 2-3 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect, de 1-4 ori pe zi.
5.	Indometacină Indomethacinum	Comprimate (capsule, drajeuri), câte 0,025 și 0,05 g. Comprimate retard câte 0,075 g. Soluție 3% în fiole, câte 1 ml și 2 ml. Supozitoare, câte 0,05 și 0,1 g. Unguent (gel, aerosol) 5% și 10%, câte 30,0; 40,0; 50,0 și 100,0 g.	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1 comprimat de 1-2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-2 ml de 2 ori pe zi. Câte 1 supozitor în rect, de 1-2 ori pe zi. De fricționat în articulația afectată de 2 ori pe zi.

6.	Ibuprofen Ibuprofenum	Comprimat (drajeuri), câte 0,2; 0,4, 0,5, 0,6 și 0,8 g. Comprimat retard, câte 0,8 și capsule retard câte 0,3 și 0,4 g. Unguent (cremă, gel) 5%, câte 20,0, 50,0 și 100,0 g. Flacoane cu suspensie 25% (pen- tru copii), câte 100 ml	Câte 0,4-0,8 de 3 ori pe zi. Câte 1 comprimat (capsulă) de 2-3 ori pe zi De fricționat în articulația afectată de 2-3 ori pe zi. De utilizat de 3 ori pe zi. De dozat cu considerația vârstei în conformitate cu instrucți- unea.
7	Diclofenac Diclofenacum	Comprimat (drajeuri) câte 0,025 și 0,05 g. Drajeuri (comprimat, capsule) retard câte 0,1g Soluție 2,5% în fiole, câte 3 ml și soluție 3,75%, câte 2 ml. Supozitoare câte 0,025, 0,05 și 0,1 g Unguent (cremă, gel) 1%, câte 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 40,0; 50,0 și 100,0 g. Soluție 0,1%, câte 5 ml în flacoa- ne.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1 drajeu (comprimat, capsulă) 1 dată pe zi (nemas- ticate). Intramuscular, câte 2-3 ml de 1-2 ori pe zi Câte 1 supozitor în rect (pe noapte). De aplicat pe porțiunea afec- tată de 2-4 ori pe zi În sacul conjunctival, câte 1 picătură de 3-5 ori pe zi.
8	Ketoprofen Ketoprofenum	Capsule (comprimat), câte 0,05 și 0,15 g. Comprimat retard câte 0,15 și 0,2 g. Soluție 5% și 10% în fiole, câte 1 ml și 2 ml, Supozitoare, câte 0,1 g. Cremă (unguent, gel) 2,5% și 5%, câte 30,0; 60,0 și 100,0 g. Soluție 5% în flacoane (spray), câte 50 ml.	Câte 1 capsulă (comprimat) de 3 ori pe zi (în timpul me- sei). Câte 1 comprimat diminea- ța (în timpul mesei sau după mese, nemasticat) sau de 2 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi Câte 1 supozitor în rect, de 1-2 ori pe zi De aplicat pe articulația afec- tată, de 3-4 ori pe zi. Idem
9	Ketorolac Ketorolacum	Comprimat câte 0,005 și 0,01 g Soluție 1,5% și 3% în fiole, câte 1 ml	Câte 2-3 comprimate, de 4-6 ori pe zi Intramuscular (intravenos), câte 1 m. (până la 4-6 ori pe zi)

10	Me oxizam Me-oxicamum	Comprimat, câte 0,0075 și 0,015 g Supozitoare, câte 0,015 g	Câte 1 comprimat 1 dată pe zi (în timpul mesei, nemasticat). Câte 1 supozitor în rect, 1 dată pe zi.
11	Piroxicam Piroxicamum	Comprimat (capsule), câte 0,01 și 0,02 g. Supozitoare, câte 0,01 și 0,02 g. Soluție 2%, câte 1 ml și 2 ml Gel (cremă) 0,5% și 1%, câte 35,0 și 50,0 g.	Câte comprimat (capsulă), 1 dată pe zi (în timpul mesei sau după mese). Câte 1-2 supozitoare în rect, 1-2 ori pe zi. Intramuscular câte 1-2 ml, 1 dată pe zi. De aplicat pe porțiunile afectate, de 3-4 ori pe zi.
12	Celecoxib Celecoxibum	Capsule, câte 0,1 și 0,2	Câte 1 capsulă, de 2 ori pe zi (după mese)
13	Hidrocortizon Hydrocortizonum	Suspensie 2,5%, câte 2 ml și 5 ml în fiole (flacoane). Flacoane, câte 0,5 g substanță uscată Comprimat, câte 0,005, 0,01 și 0,02 Unguent oftalmic 0,5%, câte 2,5 și 3,0; 1% și 2,5% câte 2,5 g. Unguent (cremă) 1%, câte 5,0; 10,0 și 20,0; 5%, câte 5,0 și 20,0 g.	În cavitatea articulară câte 0,2-0,3 ml 1 dată pe săptămână. Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi. Intern (regimul de dozare depinde de indicații). Retropalpebral, de 3 ori pe zi. Pe suprafața afectată, de 1-3 ori pe zi.
14	Prednisolon Prednisolonum	Comprimat, câte 0,001, 0,005, 0,02 și 0,05 g. Unguent 0,5%, câte 10,0 și 20,0 g Flacoane soluție 0,5% - 5 ml.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi De aplicat pe suprafața afectată, de 1-3 ori pe zi. Picături oftalmice
15	Triamcinolonă Triamcinolonum	Comprimat, câte 0,004 g. Fiole (flacoane) suspensie 4% și 8%, câte 1 ml. Unguent (cremă) 0,025% și 0,1% câte 15,0; 25,0 și 30,0 g. Aerosol dozat în flacoane (într-un flacon - 100; 120 și 240 doze; 1 doză - 0,000055 și 0,0001 g preparat).	Câte 1 comprimat, de 1-4 ori pe zi (doza depinde de boală). Intramuscular (profund), câte 1,5-2 ml 1 dată în 2-3 săptămâni. De aplicat pe porțiunea afectată, de 1-3 ori pe zi Inhalator, câte 1-2 doze, de 3 ori pe zi

16.	Dexametasonă Dexamethasonum	Comprimate, câte 0,0005, 0,0015 și 0,004 g. Flacoane suspensie 0,1%, câte 5 ml, 10 ml și 15 ml.	Câte 1-2 comprimate, de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei sau după mese, doza se determină de boală). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival, de 4-5 ori pe zi. În ureche, câte 3-4 picături de 2-3 ori pe zi.
17.	Dexametasonă sodiu fosfat Dexamethasonum sodium phosphat- um	Unguent, câte 3,5 g Fiole (flacoane), soluție 0,4%, câte 1 ml și 2 ml; 0,8% câte 1 ml. Flacoane, soluție 0,1%, câte 5 ml, 10 ml și 15 ml	Retropalpebral, de 1-3 ori pe zi. Câte 1-5 ml intramuscular, intravenos (perfuzie cu 250 ml soluție 0,9% de clorură sodică sau soluție 5% de glucoză). Câte 1-2 picături în sacul conjunctival, de 4-5 ori pe zi.

Capitolul XV ANTIALERGICELE MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL REACȚIILOR ALERGICE DE TIP IMEDIAT

Antagoniști competiți și/sau funcțional ai mediatorilor alergiei de asemenea, substanțele capabile să împiedice eliberarea mediatorilor de către mastocite au o importanță deosebită în tratamentul reacțiilor alergice de tip imediat.

Alergia este o reactivitate particulară exagerată specifică a unui organism față de o substanță care în cantități comparabile este inofensivă pentru subiecții normali. Alergia este o formă de manifestare a reacțiilor imunobiologice și este dependentă de existența antigenelor și anticorpilor.

Antigen este orice substanță care în contact cu un organism poate antrena elaborarea de anticorpi specifici și genera un răspuns imun specific, interacționând cu anticorpi sau și cu celulele sensibilizate. **Imunogen** este o substanță, care are capacitatea de a induce formarea anticorpilor sau sensibilizarea celulelor reactive. **Anticorp** este o substanță care apare în organism ca urmare a contactului cu un antigen și care are proprietatea de a reacționa selectiv cu acesta. Antigen propriu-zis (antigen pur) sunt molecule proteice, complexe lipido-proteice și glicozide. **Hapten**-ele (antigene incomplete) sunt substanțe susceptibile de a se combina numai cu anticorpi specifici preexistenți. Nu sunt antigenice, sunt incapabile de a antrena singure formarea anticorpilor, dar pot deveni antigenice complete prin combinarea cu unele proteine. Unele medicamente (exemplu: penicilina și tam de acedul acetilsalicilic, pirazonă, procaină etc.) sau diferite substanțe chimice pot fi haptene.

În evoluția diverselor tipuri de reacții alergice participă două mecanisme ale imunogenezei: umoral datorat producerii de anticorpi și celular în realizarea căruia participă multiplele celule imunocompetente. Este cunoscut că răspunsul imun se formează la interacțiunea dintre lagune, limfocitele reglatoare (T-helpere și T-supresoare), limfocitele efectoare (celulele T-citotoxice, B-celulele producătoare de anticorpi) și unul și/sau de alie celule (mastocite, mastocite). Limfocitele active de antigen de asemenea, mononuclearele și macrofagele produc compusi peptidici biologic activi care reglează și sporesc răspunsul imun. Această grupă de compusi se numește **citokine**. Citokinele produse de către limfocite adeseori sunt denumite **limfokine**.

Citokinele includ interleukinele ($IL-1$), interferon (α , β), factorii colonostimulatori (granulocitar, macrofagal, granulocitar, macrofagal), factorul de acțiune asupra macrofageilor (factorul care inhibă migrarea macrofageilor - MIF), citotoxinele (factorul de necroză tumorală - TNF, α -limfotoxicina etc.).

Anticorpii sunt produși în țesutul limfatic și sunt de două tipuri: a) anticorpi umorali secretați de limfocitele formate în ganglioni și în folioul limfatic

din tubul digestiv (limfocite B), b) anticorpi tisulari, produși de limfocite de tip T (de origine timică). Din punct de vedere chimic anticorpi sunt imunoglobuline (Ig), clasificate în mai multe categorii (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE). Anticorpii apar în sânge în 4-10 zile de la contactul sensibilizant. Timpul care precede apariția anticorpilor circulanți liberi este numit perioada de inducție sau faza de sensibilizare.

Dacă în organismul sensibilizat (purător de anticorpi) vine din nou în contact cu antigenul, într-o anumită doză (declanșantă), are loc reacția antigen-anticorp. Această reacție determină eliberarea de anticorpi, acetilcolină, heparină, enzime etc.

Se poate spune, că rolul antigenelor nu este numai de a produce anticorpi specifici, dar și cel de a activa sistemul inflamator al gazdei sau de a interveni în activarea complementului.

În marea lor majoritate alergenii sunt factori exteriori organismului, elemente din mediul extern și sunt clasificați după originea lor, sau după calea de pătrundere în organism, astfel:

- Pneumoalergenți (polen, fungi atmosferici, praf de casă, de origine animală, păsări etc.);
- Alergeni alimentari și digestivi (albușul de ou, lapte de vacă, căpșuni, fragi etc.);
- Alergeni de insecte (veninuri de insecte);
- Alergeni medicamentoși (antibiotice beta-lactamice, insulină, protamină, substanțe radiologice de contrast etc.);
- Alergeni chimici (profesionali sau nu).

Autocoizi (hormonii loculi) sunt substanțe cu structură chimică diferite, care se găsesc în mod normal în organism, ca atare (libere), sub formă inactivă (legată) sau ca precursori. Autocoidele participă la unele procese fiziologice și intervin adesea împreună în diferite procese patologice (inflamații, alergii etc.). Denumirea grupului rezultă din cuvintele grecești *autos* și *akos* (substanță activă, remediu). După structura lor chimică autocoizi se clasifică în:

- a) amine biogene (histamină, serotonină);
- b) polipeptide (bradikinină, kalidină, angiotensină); produși ai endotelului vascular (endotelină, oxid nitric);
- c) lipide biologice active - icosanoizi (prostaglandine, leucotriene, lipoxine, hepoxiline, isoprostani, tromboxani, prostacelină etc.);
- d) factorul care activează plachetele (PAF);
- e) aminoacizi (acid glutamic, acid aspartic, glicină etc.).

Se deosebesc 4 tipuri de reacții alergice, care au la bază o stare de hipersensibilizare: tip I, tip II, tip III și tip IV. Cele 4 tipuri de sensibilizare pot fi foarte diferite unul de altul, alte ori mai multe tipuri pot fi implicate în același sindrom sau proces.

Reacții de tip imediat sunt datorate interacțiunii antigenelor cu anticorpii, dependente de IgE. Producători de anticorpi sunt plasmocitele. Anticorpii citofili se fixează pe receptori cu afinitate superioară a unui șir de celule (mastocite, bazofile etc.). Interacțiunea alergenului cu anticorpii duce la alterarea țesutului cu diverse grade de severitate (de la modificări funcționale reversibile până la liză și necroză). În evoluția multor reacții alergice de tip imediat un rol important îl joacă eliberarea din

mastocite și bazofile a substanțelor biologice active ca histamina, leucotrienele LT_4 , LTB_4 , LTB_5 , LTB_6 , bradikнина, serotonină, prostaglandine, factorul de agregare plachetară etc.

Printre cele recunoscute ca aparținând tipului I cităm șocul anafilactic, urticaria, bronhospasmul alergic, rinita și conjunctivita alergice, edemul Quincke, purpura trombocitopenică medicamentoasă, dermatita atopică etc.

Tipul II — reacția citotoxică sau citolitică. Haptena se combină cu o proteină constitutivă a celulei. Anticorpi liberi, circulanți, de tip IgG și IgM sunt specifici pentru anumite structuri din celula agresionată și care se comportă ca antigene (A_2) dând reacții de tip antigen-anticorp. Tipul I de reacții citotoxice se întâlnește în clinică în anemii hemolitice (formare autoimună sau după medicamente, agenți infecțioși care pătrund în organism) în leucopenii, purpura trombocitopenică.

Tipul II se asociază cu tipul III în nefrită, boala serului, astmul bronșic, unele alergii medicamentoase. Tipul II se asociază cu tipul IV în fenomenul de reacție de greșă, tiroidită, orhită acută.

Tipul III. Leziunile tisulare se dezvoltă datorită depunerii complexelor antigen-anticorp circulante, capabile să acționeze complementul în pereții vaselor și în suturile perivascularare. Participă IgG și IgM anticorpi solubili și antigenele în exces nepronunțat, realizând complexe antigen-anticorp așa cum se întâmplă în boala serului unde complexe imune se depun în rinichi, în mădușă, vase sanguine, articulații, splină unde poate apare o strângere vasculară și necroză.

Intervenția complementului, mastocitelor, bazofililor și a plachetelor prin se creștea de amine vasoactive explică faptul, că administrarea de antihistaminice și metisergice ca tratament preventiv și curativ reduce depunerea de complexe imune.

Sindromul de "tip boala serului" postmedicamentos se întâlnește după penicilină, PAS, streptomycină. Sindromul clinic este evident at după 1-3 săptămâni de la începutul tratamentului și poate dura chiar după întreruperea lui încă 2 săptămâni, manifestat prin urticarie, febră, edem articular, astm etc.

Tipul III de reacții alergice se întâlnește de asemenea în alergii medicamentoase, alveolite, astm.

Tipul IV — denumită și reacție de hipersensibilizare mediată celular sau întârziată deoarece apare tardiv după acțiunea agresorului (A_1) și pentru că induce un flux mare celular de limfocite sensibilizate ce eliberează limfokine.

Linfokine. Acestui tip de reacție întârziată îi formează nucleul aparțin tuberculoza, fenomenul de reacție de greșă, dermatitele de contact (vezi tab. 63).

Tabelul 63

Tipuri de reacții alergice

Tip	Demonstrare	Anticorpi	Exemple	Observații
I	Anafilactică, reacție imediată tip imediat	IgE	Șoc anafilactic, edem larig, an urticarie acută, rinite alergice sezoniere și perene, astm alergic, eczemă atopică, manifestări alergice digestive.	Reacție mediată prin eliberarea histamine din bazofile și mastocite

II	Citotoxică	IgG IgM	Anemii hemolitice Unele leucopenii	Mediată prin reacția anti- gen-anticorp la suprafața celulară. Implicarea com- plementului.
III	Complex antigen- anticorp (comple- xe circulante)	IgG	Boala serului Alveolită alergică extrin- secă	Mediată prin depunerea t-sulară a complexelor antigen-anticorp. Implicarea complementului uneori.
IV	Întârziată, me- diată celular, tip tuberculinic	Linfocite sensibilizate	Dermatită de contact Alergi infecțioase de origine parazitară, virală, micotică, bacteriană.	Mediată prin migrarea locală a limfocitelor. Anticorp serie nedemon- strabil.

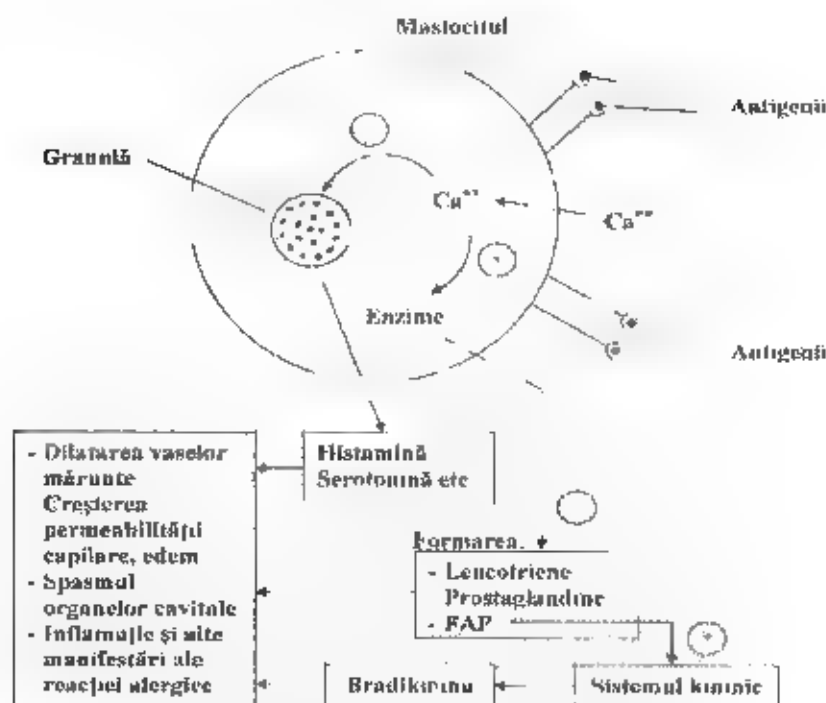


Fig. 20. Schema patogeniei reacției alergice de tip imediat

Tratamentul tulburărilor alergice

Terapia antialergică are la bază câteva principii generale.

- eliminarea alergenului pe cât posibil;
- măsuri de igienă ca: păstrarea curăteniei pentru diminuarea acarienilor, a părului de animale de casă etc.;
- tratamentul antialergic specific sau imunoterapia specifică cu alergen, cunoscută inițial ca desensibilizare specifică (hiposensibilizare),

d) tratamentul nespecific în bolile alergice vizează combaterea modificărilor fiziopatologice prin mijloace care acționează patogen sau simptomatic, reducând astfel sau prevenind manifestările clinice.

Acestea sunt principiile generale de tratament ai bolilor alergice. Totodată, farmacoterapia diferitor tipuri de alergii are specificul său.

Clasificarea preparatelor utilizate în alergiile de tip imediat

1. Remedii ce împiedică eliberarea histaminei și altor substanțe biologice active din mastocitele sensibilizate și bazofile. Se consideră că acest efect este parte componentă a acțiunii anti alergice a glucocorticoizilor, cromoglicatului de sodiu, ketotifenului, nedocromilului sodic, aminofilinei.
2. Antagoniști competitivi ai mediatorilor alergiei: H₁ antihistaminicele, blocantele receptorilor leucotrienici (zahrlucast, monte ucast, pranlucast etc.).
3. Antagoniști funcționali ai mediatorilor alergici:
 - a) α , β și β adrenomimeticele: epinefrină, efedrină, fenoterol, hexoprenalină, oxiprenalină, formoterol, xoprenalină, salmeterol, salbutamol, clenbuterol, terbutalină,
 - b) M-colinoblocanțele: atropină, platifilină, oxitropiu, ipratropiu etc.,
 - c) Metilxantinele: aminofilină, spasmotropină, teofilină etc.,
 - d) Spasmoliticele miotrope: papaverină, drotaverină,
 - e) Glucocorticoizii: hidrocortizon, beclometazonă, cortizon, budesonid, prednisolon, flunisolid, flutazonă, metilprednisolon, fluocortolonă, triamcinolonă, prednison, fluocinolonă, dexametazonă, betametazonă etc.
 - f) Preparatele care diminuează afectarea țesuturilor
1. Glucocorticoizii (vezi mai sus);
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Histamina. Antihistaminicele

Histamina este o amină biogenă care se formează în organism prin decarboxilarea histidinei sub acțiunea histidin-decarboxilazei. Este larg distribuită în organism. Se găsește în structurile de contact cu mediul înconjurător, ce participă la dispozitivul de apărare al organismului împotriva agenților străini (tract digestiv, piele, plămâni), în țesuturile cu dezvoltare rapidă, în unii neuroni. Majoritatea histaminei endogene se formează însă în mastocitele și leucocitele bazofile, unde este depozitată în granule, alături de heparină și AIP. Concentrația plasmatică normală a histaminei este foarte redusă. Histamina endogenă are multiple funcții fiziologice.

Histamina participă la evoluția procesului inflamator acut de diversă (nu numai alergică) natură, producând hiperemia țesuturilor, creșterea permeabilității vasculare pentru apă, proteine și neutrofile, formarea edemului inflamator. Deopotrivă cu alte substanțe biologice active (bradikimina, serotonină, prostaglandinele etc.) histamina în cantități excesive produce dilatarea arterelor mici, reducerea contractiei sfincterelor precapitare, deshidrerea capilarelor cu „hemoragie în vasele proprii”, ce conduce la scăderea tensiunii arteriale, ieșirea lichidului din patul vascular în țesuturi și evoluția hipovolemiei.

Histamina funcționează ca neurotransmițător în anumite sinapse histaminergice din SNC. Histamina participă la realizarea efectelor vestibulare, în lucrul zonei declanșatoare a centrului de vomă, în mobilizarea sistemelor simpato-adrenale și hipofiză-adrenale în stres.

Extrem de important rol joacă veriga histaminică în reglarea activității secretorii și troficii mucoasei gastrice. Stimulează secreția gastrică de acid clorhidric. Histamina este factor local de reglare a microcirculației, favorizează procesele anabolice de creștere și reparare celulară, stimulează terminațiile senzitive de prurit și durere.

Efectele complexe ale histaminei sunt consecința acționării unor receptori specifici: **receptorii histaminergici**. S-a precizat existența a patru tipuri de receptori histaminergici:

- **H₁** - localizați în mușchii netezi bronhici, gastrointestinal și vascular (endotelu), creier, ficat, limfocite, mastocite - a căror acționare produce bronhoconstricție, stimularea peristaltismului digestiv și vasodilatație. Acționarea receptorilor H₁ activează sistemul fosforază C/IP₃/8DAG/CA²⁺ (fosfolipază C/fosfatidilinozitol/diacilglicerol/calciu)
- **H₂** - localizați în peretele gastric, miocard și mușchii netezi vascular, creier, adipocite, bazofile, miometru, SNC, leucocite neutrofile, T-limfocite. Acționarea acestor receptori provoacă hipersecreție de acid clorhidric, deprimarea inimii și vasodilatație. Acționarea acestor receptori activează sistemul adenilatciclază/AMPC
- **H₃** (H_{1A}, H_{1B}, H_{3C}) cu funcție de autoreceptori presinaptici inhibitori, la nivelul unor terminații histaminergice din SNC. Afară de aceasta, sunt localizați în tractul gastrointestinal, arborele pulmonar și sistemul cardiovascular. Reglează eliberarea unor neurotransmițători: control neuroendocrin, termoreglare. Acționarea acestor receptori determină scăderea fluxului calcic.
- **H₄** - localizați în intestin, splină, timus, celulele imuno reactive (T-celulele, neutrofile, eozinofile). Acționarea acestor receptori scade conținutul de AMPC.

Fiecare categorie de receptori este stimulată prin agonști specifici și inhibată prin antagonști (tabelul 64).

Tabelul 64

Receptorii histaminici

Receptori	Localizarea	Mecanism de acțiune	Acțiuni principale	Agoniști	Antagoniști
H ₁	Endotelu vascular, creier, rină, ficat, limfocite, mușchii netezi (bronhii, intestin, artere), vene, capilare, miocard, neuro- mi SNC	Gq, ↑ GMPC, ↑ IP ₃ , DAG	Bronhoconstricție, vasodilatație crește permeabilitatea capilarelor, prurit, generarea de PG, scăderea timpului de conducere în nodul A-V, participă la recepția durerii	Histaprofen (1) 2-metil histamină (2) 2-[2-(1-azobif)-etil-amină]	Difenhidramină Clorfeniramină Prometazină Terfenadină Astemizol Loratadină Cetirizină etc.

H ₂	Mucoasa gastrică, miocard, musculatura netedă vasculară, miometru, SNC, mastocite, bazofile și neutrofile, limfocite, adipocite	Gs ↑ AMPc ↑ Ca ⁺⁺ intracelular	Stimulează secreția acidă gastrică, Deprimă n.m.a., Vasodilatație; Creșterea secreției de mucus în căile aeriene	4-metil-histamină Aintamină Impramodina	Ran tadină Famotidină Nizatidină etc.
H ₁ (H _A , H _{AB} , H _{3C})	SNC, tractul gastrointestinal, arborele pulmonar, sistemul cardiovascular (predominant presinaptic)	Gi ↓ Ca ⁺⁺ ↓ AMPc	Reglarea eliberării unor neurotransmițători (noradrenalina, dopamina). Control neuroendocrin, termoreglare	(-R)- α -metilhistamină Imetit Imepip	Ciproxifan Clobenpropit Tioperamid Ciazapină
H ₃	Intestine, splină, timus, celulele imunocompetente (T-celule, neutrofile, eozinofile)	Gi ↑ AMPc	Reglarea funcției	Ciazapină Clobenpropit Imetit Imepip	Tioperamid

Notă: ↑ = crește, stimulează, ↓ = scade, inhibă

Majoritatea efectelor importante ale histaminei în bolile alergice sunt mediate prin receptorii H₁.

La nivelul aparatului circulator, histamina dilată vasele mici (pielea devine roșie și mai caldă), efect mediat de receptorii H₁ și H₂, scăzând rezistența periferică și tensiunea arterială prin stimularea producerii locale de oxid nitric și prostaglandină, care relaxează musculatura netedă vasculară.

Dilatarea vaselor cerebrale este urmată de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian și cefalgie. Acțiunea vasculară a histaminei este independentă de intervenție, este antagonizată complet de adrenalina și nu este influențată de atropină. Efectul hipotensiv al histaminei poate fi parțial antagonizat de antihistaminicele H₁ și complet blocat de asocierea de antihistaminice H₁ și H₂.

Șocul histaminic apare la doze mari de histamină sau când este eliberată masiv în timpul anafilaxiei sistemice, cauzând o progresivă și profundă scădere a tensiunii arteriale, tahicardie, bronhoconstricție, tulburări gastrointestinale.

Permeabilizarea capilarelor favorizează trecerea proteinei or plasmatice și a lichidelor în spațiul extracelular, o creștere a fluxului limfei și proteinelor cu formarea edemelor. Histamina contractă celulele endoteliale și spațiile dintre ele permit trecerea celulelor circulante care sunt recrutate de țesuturi în cadrul răspunsului alergic și inflamator.

Administrată intradermic histamina produce „tripla reacție Lewis”, asemănă-

toare papulei urticariene. La nivelul inimii crește forța de contracție a miocardului prin promovarea influxului de Ca^{2+} . Crește automatismul și la doze mari evidențiază aritmii.

La nivelul aparatului respirator histamina produce constricția mușchilor bronhici, neinfluențată de inervație, puțin modificată de atropină, hipersecreția glandelor bronșice, edemul mucoasei. Datorită acestor efecte se produc simptome asemănătoare astmului bronșic. Acțiunea histaminei asupra aparatului respirator are intensitate mai mică la omul normal și foarte mare la cel cu bronșită, astm bronșic, emfizem pulmonar.

Histamina **stimulează mușchii netezi** ai stomacului și intestinului ca și **secreția glandelor** salivare, gastrice, intestinale, pancreatice. Acțiunea este independentă de inervație, nu este influențată de factori psihici, de atropină și de antihistaminice H_1 , este antagonizată de antihistaminice H_2 și de inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamidă). Administrarea repetată a histaminei sau a substanțelor eliberatoare de histamină poate produce ulcer gastric.

Eliberarea histaminei poate fi determinată de diferite agresiuni (fizice, chimice), de medicamente (morfină, α -tubocurarină, po mixine, dextrani) de reacția antigen-anticorp, care induce degranulare mastocitară. Eliberarea histaminei prin reacția antigen-anticorp s-ar datora activării unor proleaze, micșorării sintezei de AMP ciclic, creșterii concentrației citoplasmatică a Ca^{2+} , ca și activării metabolismului acidului arahidonic. Histamina nu mai este azi utilizată clinic. În trecut s-au făcut unele teste farmacologice de determinare a activității secretorii gastrice în scop diagnostic. Dimpotrivă, antagoniștii histaminei, care blochează atât H_1 cât și H_2 -receptorii, se utilizează foarte larg.

Antihistaminicele

Antihistaminicele sunt antagoniști competitivi ai receptorilor histaminici. Ei se clasifică în

- a. Antagoniști ai receptorilor H_1 ,
- b. Antagoniști ai receptorilor H_2 .

Antihistaminice H_1 sunt substanțe sintetice ce conțin în structura lor gruparea etilen-amino comună cu histamina, ceea ce justifică afinitatea pentru receptorii H_1 . Antihistaminicele se comportă ca **antagoniști H_1** , împiedicând sau anulând efectele H_1 ale histaminei, bronhoconstricția, vasodilatația și creșterea permeabilității capilare (manifestări clinice ale reacțiilor alergice).

Clasificarea antihistaminicelor

I generație:

Difenhidramină (Dimedrol[®])
Clemastină (Tavegil[®])
Dimenhidrinat (Dedalon[®])
Clorpiramină (Suprastin[®])
Mebhidrolină (Diazolină[®])
Cvifenadină (Fencarol[®])
Secvifenadină (Bicarfen[®])

Prometazină (Diprazină[®],
Pipolfen[®])
Trimeprazină (Teralen[®])
Ciclizină
Mecizină
Hidroxizină (Atarax[®])
Ciproheptadină (Peritol[®]) etc

II generație:

Acrivastină (Semprex[®])
 Astemizol (Hismanal[®])
 Dimetinden (Fenisti[®])
 Oxatomid (Tiset[®])
 Terfenadină (Telfast[®])
 Azelastină (Alergodil[®])

Levocabastină (Histimet[®])
 Loratadină (Claritin[®])
 Cetirizină (Zirtek[®])
 Fexofenadină (Telfast[®])
 Ebastină (Chestin[®]) etc.

III generație:

Levocefirizină
 Desloratadină

Multiple preparate din această grupă diferă după intensitatea și durata acțiunii antihistaminice, capacitatea de a pătrunde în SNC și a manifesta efect sedativ, prezența activității M-colinolitice. După aceste proprietăți preparatele se divizează în generațiile sus-numite. Preparatele noi din generația II și III se deosebesc de preparatele din prima generație prin activitate mai mare, acțiune mai selectivă asupra receptorilor H₁, lipsa influenței asupra SNC, acțiune mai durabilă. Reprezentanții principali și caracterizarea lor sunt prezentate în tabelul 65

Tabelul 65

Caracterizarea comparativă a preparatelor antihistaminice
 (Harchevici D A, 2010)

Preparatele	Acțiunea antihistaminică		Efectul sedativ	Activitatea M-colinolitice	Acțiunea ganglioblocaută	Acțiunea α -adrenolitică	Acțiunea trihibitorie	Acțiunea anestezică
	Activitatea (forța)	Durata acțiunii, ore						
Difenhidramină	++	3-5	++	++	+	—	+(sc)	+
Prometazină	++++	6-8	+++	+++	—	+	+(sc)	+
Cloropiramină	++	4-6	+	+	—	—	+(sc)	+
Mebhidrolină	+	24-48	—	1	—	—	+(ntcm)	+
Cyfenadină	++	6-8	+	+	—	—	+(ntcm)	+
Terfenadină	+++	12	—	—	—	—	—	—
Astemizol	+++	24	—	—	—	—	—	—
Loratadină	+++	24	—	—	—	—	—	—

Notă. 1 - Blochează colinoreceptorii în inimă

Efectele farmacologice ale H₁-antihistaminicelor sunt multilaterale și sunt determinate de rolul histaminei în patogenia tulburărilor. Antagoniștii H₁-histaminoreceptorilor blochează competiția receptorilor histaminici și împiedică evoluția efectelor provocate de histamină: bronhospasmul, previn vasodilatația și sporirea permeabilizării capilare, micșorează edemul mucoasei bronșice, pruritului și acțiunea histaminei asupra intestinelor.

Proprietățile antihistaminicelor de primă generație

- 1 **Acțiunea sedativă.** Este legată de capacitatea preparatelor de a se dizolva în lipide, de a pătrunde prin bariera hematoencefalică, de a se lega cu H₁-receptorii cerebrali, de blocajul receptorilor serotoninici și colinergici centrali.
- 2 **Reacțiile atropinice.** Se manifestă prin uscăciunea mucoasei bucale, faringiene, retenția de urină, constipații, tahicardie și tulburări de vedere. Preparatele măresc vâscozitatea sputei, pot produce acutizarea glaucomului și conduc la retenția de urină în adenomul de prostată.
- 3 **Acțiunea antivomitivă.** Este legată de acțiunea colinolitice centrală. Difenhidramina și prometazina reduc stimularea receptorilor vestibulari și inhibă funcția labirintului, ce poate fi utilizat în răul de legănare (cinetoză).
- 4 **Diminuarea simptomelor de parkinsonism.** Se datorează inhibiției efectelor centrale ale acetilcolinei.
- 5 **Acțiune antispasmodică.** Este caracteristică pentru difenhidramină și este legată de acțiunea preparatului asupra centrului de tuse din bulbul rahidian.
- 6 **Efectul antiserotoninic** (la ciproheptadină). Se utilizează în tratamentul migrenei.
- 7 **Efectul α_1 -adrenoblocant.** Poate duce la scăderea tensiunii arteriale la persoanele sensibile.
- 8 **Acțiunea anestezică locală** (similară cocainei). Este legată de reducerea permeabilității membranare pentru ioni de sodiu.
- 9 **Efectul chinidinic.** Difenhidramina și prometazina lungesc faza refractară și pot produce tulburări de ritm ventricular.
- 10 **Tahifilaxia.** La utilizarea îndelungată (2-3 săptămâni) se pierde activitatea antihistaminică.

Proprietățile preparatelor antihistaminice de generația a doua

- Preparatele generației a doua, spre deosebire de preparatele generației întâi, manifestă acțiune selectivă asupra receptorilor H₁, acțiune antihistaminică mai pronunțată, nu produc efect sedativ (întrucât dificil penetrează bariera hematoencefalică), nu posedă activitate colinolitice, adrenolitice, nu influențează receptorii serotoninici.
- Instalarea rapidă a efectului clinic și durata acțiunii. Prolungirea efectului se atinge datorită legării crescute de proteine, cumularii preparatului și metabolizilor lui, de asemenea, a eliminării lente.
- Lipsa tahifilaxiei la utilizarea îndelungată.
- Capacitatea de a bloca canalele de potasiu ale miocardului, ce se asociază cu prelungirea intervalului Q-T și dereglări de ritm cardiac. Efectul cardiotoxic se amplifică la administrarea concomitentă a macrolidelor (eritromicină și claritromicină), antifungicelor (ketoconazol, itraconazol) antidepressivelor (fluoxetină, sertralină, paroxetil), la folosirea sucului din grapefrute, de asemenea la pacienții cu dereglări ale funcției hepatice.

- Lipsă de forme parenterale Unele preparate sunt în forme pentru utilizare locală (azelastină, levocabastină, bamipin).
- Astemizolul, loratadina și terfenadina manifestă acțiune bronhodilatatoare slabă și sunt utilizate în sindromul bronhoobstructiv, produs de efortul fizic sau hiperventilare.

Particularitățile antihistaminicelor de generația a treia

- 1 Sunt metabolizați activ și preparatele antihistaminice de prima generație.
- 2 Nu influențează intervalul Q-T

Farmacocinetica. Se absorb bine din tractul gastrointestinal. Acțiunea începe în mediu peste 30 de min după administrare, efectul maxim se atinge după 1-2 ore. Acțiunea preparatelor de prima generație durează de la 4 până la 12 ore. Preparatele de generația a doua manifestă o acțiune mai selectivă și durabilă – de la 18 până la 24 de ore. Preparatele de generația întâia penetrează bine prin bariera hematoencefalică și placentară, în laptele matern. Se metabolizează în ficat, metabolii se excretă pe parcursul a 24 de ore. Cinetica preparatelor de generația a treia nu se modifică în tulburările funcției hepatice și renale.

Indicațiile pentru administrarea H₁-antihistaminicelor:

- 1 reacțiile alergice de tip imediat în patogenia cărora histamina joacă un rol important: urticaria, edemul angioneurotic (în asociere cu a.f.a. adrenomimetice), conjunctivită, rinită alergică, prurit, erupții alergice, neurodermită etc. Se poate utiliza orice preparat, luând în considerare contraindicațiile legate de acțiune sedativă și M-colinolică,
- 2 dificultatea adormirii, agitație: prometazina sau difenhidramina se pot administra fiecare separat, sau în asociere cu hipnotice (în doze reduse), cu remedii sedative de origine vegetală în mături,
- 3 ca parte componentă a premedicației înainte de anestezie generală și intervenție chirurgicală: *prometazina* și rar *difenhidramina*,
- 4 pentru profilaxia cînetozelor: *difenhidramina*, rar (din cauza efectului sedativ mai pronunțat) – *prometazina*,
- 5 ca componentă în tratamentul complex al astmului bronșic, șocului anafilactic, edemului pulmonar acut,
- 6 pentru profilaxia efectelor nedorite ale histaminei, care se eliberează la utilizarea substanțelor liberatoare – morfinei, tubocurarinei etc., mai ales, la bo navii care sunt sensibilizați la oarecare remedii, tratamentul alergiilor medicamentoase
- 7 pentru profilaxia și înlăturarea efectelor histaminice în traume întinse ale pielii, țesuturilor moi: combustii, zădărnici etc.,
- 8 pentru potențarea acțiunii analgezice a celor neopiacee (metamizol etc.) în sindromul algic în perioada postoperatorie: *difenhidramina* sau alte preparate,
- 9 în practica stomatologică, medicamentele antihistaminice H₁ se utilizează în stomatitele, gingivitele, glositele, cheilitele medicamentoase, parodontita, eritem

exudate purulente, dermatită exfoliativă, candidoză mucoasei bucale, stomatită afecțioasă recidivantă și altele mai puțin. În cavitatea bucală ele diminuează procesele inflamatorii, edemul mucoasei, durerea, pruritul, accelerează regenerarea.

În practica de ambulator administrarea majorității antihistaminicelor se face cu scopul tratamentului bolilor alergice. Este necesar de a lua în considerare posibilele reacții adverse: reacții motorii inhibitoare, coordonării mișcărilor spațiale, aporiei somnolenței. De aceea prescrierilor, pe lângă căruia necesită atenție permanentă și reacție rapidă (epilepsii, operațiuni minore care lucrează la inhibiție etc.), tratamentul de ambulator cu astfel de preparate anti-histaminice este contraindicat. Cu precauție se pot utiliza numai mebhidrolina, fenkarolul, terfenadină, astemizolul, loratadina.

Efectele adverse ale medicamentelor antihistaminice II, sunt legate de acțiunea lor M colinergică (xerodermie, constipație, tahicardie în bușni ale vederii, etc.), sau sedativă (somnolență, înrăutățirea atenției și capacității de muncă). Difenhidramina manifestă acțiune ganglioblocantă neprotrunșată, care la administrarea parenterală la persoanele cu deficiență de volum circulant al sângelui și duce la scăderea tensiunii arteriale și sau intensifică hipotensiunea prezentă. Prometazina (derivatul fenotiazinei), de asemenea, scade tensiunea arterială, prin acțiune α -adrenolitică. Multe preparate (mai ales, mebhidrolina, prometazina) la administrarea internă irită stomacul și provoacă fenomene dispeptice (greață, vomă). La copii, în caz de supradozaj, antihistaminicele de primă generație (difenhidramina etc.) pot provoca excitație și convulsii. Difenhidramina crește dispoziția convulsivă cerebrală și drept consecință poate provoca acces convulsiv la pacienți care suferă de epilepsie encetalopatie și de aceea, este contraindicată acestor bolnavi. Rareori se observă reacție alergică la preparatele antihistaminice (mai ales, la utilizarea lor topică).

Preparatele de generația a doua (terfenadină, astemizol, loratadină) practic nu posedă acțiune sedativă și M colinergică, ele se pot indica în aceste cazuri, când acțiunea inhibantă asupra SNC este nedorită (la 5-10% dintre pacienți se observă o scădere nesemnificativă a atenției și efect sedativ slab). Astemizolul și loratadina sunt preparate cu o eficiență superioară și, cu durată lungă de acțiune, se administrează o dată pe zi, sunt tolerate bine.

Difenhidramina. Manifestă acțiune antihistaminică, colinergică, sedativă și anestezică locală (uneori se utilizează ca preparat de alternativă în caz de intoleranță la procaină și idoxină), previne crampurile. S-a depistat efectul antibacterian al difenhidraminei în prezența microflorei gram-negative. Pătrunde acțiune anti-tusivă și antiemetică. Se utilizează în varianta analgetică a răului aerului.

Prometazina. Este mai activă ca difenhidramina. Se utilizează, de asemenea, în sindromul Menier, coree, răul de mișcare.

Clemastina. Preparat antihistaminic, cu durată lungă de acțiune. Rar produce efect sedativ (poate fi la 10% din bolnavi în primele zile de tratament). Se poate administra și parenteral ca remediu suplimentar în șocul anafilactic și edemul angioneurotic.

Loropiramina. Este caracteristică evoluția rapidă și de durată scurtă a efectului. Manifestă acțiune antihistaminică, desensibilizantă, colinergică, sedativă și anestezică locală. Se utilizează în tratamentul rinokonjunctivitei sezoniere și anuale.

edemului angioneurotic, urticariei, dermatitei atopice, eczemei, pruritului de orice origine. În tratamentul stărilor alergice acute se utilizează în forme injectabile.

Terfenadina. Preparat antialergic, blocant selectiv și cu acțiune rapidă a H₁-histaminoreceptorilor. Este lipsit de efectul adrenolitic, colinolitic, sedativ. Lipsa efectului colinolitic permite utilizarea terfenadinei la boala cu asfel de manifestări asociate ca glaucomul și adenomul de prostată, când folosirea antihistaminicelor cu acțiune colinolitică este contraindicată (difenhidramină, prometazină, clorpiramină).

Este *indicată* în stomatite, gingivite, glosite de origine alergică și de altă natură, dermatite alergice, edem angioneurotic, rinită alergică, conjunctivită. Se folosește de asemenea pentru profilaxia reacțiilor alergice înainte administrării substanțelor radiocontrast.

Loratadina. Efectul antialergic evoluează peste 30 min după administrare și se păstrează 24 de ore. Este lipsit de acțiunea sedativă și colinolitică.

Inhibitorii degranulării mastocitelor

La preparatele contemporane de terapie sistemică a unui șir de reacții alergice de tip imediat se referă remediile care împiedică eliberarea mediatorilor din mastocite (histamina, prostaglandine etc.), care participă la evoluția fenomenelor alergice și inflamației. La inhibitorii degranulării mastocitelor se referă preparatele **acidul cromoglicic, cromoglicatul sodic, ketotifenul, nedocromilul**. Acțiunea preparatelor se bazează pe stabilizarea membranelor mastocitare și drept consecință prevenirea influxului ionilor de Ca^{2+} în mastocit, împiedicarea degranulării și eliberării mediatorilor alergici.

Cromoglicatul sodic. Se absoarbe slab din tractul gastrointestinal (nu mai mult de 10%).

Farmacodinamie:

- Acțiune antialergică la nivelul mucoaselor căii de administrare, inhibă degranularea mastocitelor și eliberarea de histamină din mastocite, precum și biosinteza de leucotriene de către membranele mastocitelor și leucocitelor, reacții declanșate de IgE. Mecanismul acțiunii constă în blocarea canalelor de Ca^{2+} cuplate cu receptori pentru IgE, la nivelul membranelor mastocitare;
- Efecte antialergice și antiinflamatoare;
- Inhibă unele acțiuni produse de PAF (factorul de agregare plachetară): acumularea eozinofilelor în plămâni și bronhoconstricția;
- Poate influența reactivitatea bronșică indiferent de acțiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiți factori chimici, efort fizic;
- Poate mășura permeabilitatea vaselor mucoasei și diminua accesul alergenului și stimulilor nespecifici către mastocite, musculatura netedă și terminațiile nervoase.

Indicații. Se utilizează pentru tratamentul astmului bronșic alergic ușor și moderat, în deosebi la copii și tineri, bronșită astmatiformă, astmul de efort fizic prin

inhalate cu ajutorul inhalatorului special (numai nu pentru abolirea acceselor). Efectul terapeutic evoluează treptat - peste 2 și mai multe săptămâni la inhalarea de patru ori pe zi. Preparatul previne 90% de accese pe parcursul a 2 ore după fiecare inhalare și de ordinul 50% peste 5 ore. În cazuri de forme grave de astm se efectuează 6-8 inhalări pe zi. Avantajul preparatului este toleranța bună, deși, procedura inhalării este neprietnică pentru mulți bolnavi (descrie apare tuse și bronhospasm de durată scurtă). De menționat, că cromoglicatul sodic manifestă acțiune profilactică și nu posedă activitate bronhodilatatoare, nu jugulează accesele de astm deja apărute. Este rațională utilizarea îndelungată a preparatului (3-4 luni și mai mult). După atingerea remisiunii este posibilă micșorarea dozei. Preparatul se folosește, de asemenea, în tratamentul rinitelor alergice (spray nazal), conjunctivitelor (picături oftalmice), ententelor și altor manifestări intestinale ale alergiei.

Reacții adverse: incidența este mică și sunt minore, tuse, bronhospasm, greață, gust neplăcut. Pot fi reacții anafilactice, edem angioneurotic, infiltrație pulmonară cu eozinofile, erupții cutanate, urticarie, lacrimare și minore pronunțate, vertij, somnolență, cefalee, micțiune dificilă și dureroasă, disfonie (răgușeală), senzație de arsură în nas și hemoragie nazală.

Contraindicații: rău astmatic, sensibilitate la preparat

Cu precauție: graviditate, lactație, copii până la 5 ani (inhalape), respectarea strictă a regimului de dozare.

Ketotifen. Este asemănător cu cromoglicatul. Absorbție digestivă aproape totală.

Ketotifenul posedă activitate antianafilactică, antiastmatică, inhibă eliberarea histaminei din granulele mastocitelor pulmonare și biosinteza leucotrienelor, procese declanșate de reacția anafilactică, inhibă unele efecte ale PAF - bronhospasmul și acumularea de eozinofile în plămâni, efecte antialergice și antiinflamatoare. Alte acțiuni: antihistaminic H_1 , antagonist al calciului, previne și anulează tahifilaxia la isoprenalină, efect de intensitate asemănătoare dexametazonului, efectul este antagonizat de propranolol.

Indicații: astm bronșic, tratament de fond, rinită și conjunctivită alergică, urticarie cronică (asociat cu terbutalină), eczemă, alergii alimentare.

Eficacitate maximă, comparabilă cu cea a cromoglicatului, la 2-3 luni de tratament. Latența instalării efectului este de 1-2 săptămâni după administrarea zilnică (câte 1 mg de 2 ori pe zi). Se suportă bine, uneori se observă sedare, somnolență, uscăciune în gură, greață, anorexie, constipație, amețeli.

Nedocromilul sodic are profil farmacologic similar cu cromoglicatul sodic. Se indică cu predelecție profilactic, la copii astmatici (avantaj - cazuri de reacții adverse rare). Se utilizează inhalator, la adulți și copii, în aerosol, 2-4 mg la 6 ore.

O acțiune redusă de inhibare a eliberării mediatorilor anafilaxici o au și alte medicamente cum ar fi

- Teofilina și preparatele ei de durată lungă (Teopeck etc.),
- glucocorticoizii (prednisolonul, preparatele pentru utilizare inhalatorie - beclometason etc.),
- beta₂-adrenomimeticele (salbutamolul etc.)

Elemente de farmacoterapie a reacțiilor anafilactice

Terapia reacțiilor anafilactice este complexă.

Multitudinea de mediatori chimici ai alergiei, faptul că nu cunoaștem în detaliu rolul fiecărui mediator al anafilaxiei și multitudinea manifestărilor clinice, impun utilizarea terapeutică a unei game relativ largi de medicamente pe lângă antagoniștii receptorilor histaminici.

Tratamentul se efectuează, de obicei, cu administrarea concomitentă a antagoniștilor ai unor mediatori ai reacțiilor anafilactice și a unor medicamente ce diminuează sau inhibă printr-un mecanism sau altul procesele patologice produse de reacțiile anafilactice la nivelul diferitelor organe.

Astfel, în reacțiile spastice ale tractului gastrointestinal (enterite, colite alergice etc.) preparatele de elecție sunt M-coinoliticele (*atropina* etc.) și spasmoliticele miotrope (*drotaverina* etc.), în diaree - *loperamidă*, *desmol*, paralel se administrează preparate antihistaminice (cloropiramină, fenacrol etc.).

Pentru tratamentul astmului bronșic, care este destul de răspândit, se utilizează antagoniștii funcționali bronhodilatatori - beta-adrenomimeticele (*salbutamol* etc.), M-coinolitice (*ipratropia* etc.), *aminofilină*, de asemenea, preparatele care rețin eliberarea mediatorilor primari ai alergiei - *cromoglicatul sodic*, *teofilina*, *glucocorticoizii*, *antagoniștii peptidoleucotrienici* (*montelukast*, *pranlukast*, *zafirlukast*) etc.

În manifestările cutanate ale alergiei, preparatele de elecție pentru terapia resorbtivă sunt remediile antihistaminice și numai în procese grave generalizate - glucocorticoizi. Afară de aceasta, în calitate de remedii pentru terapia topică, mai ales, în procesele zemuinde, se folosesc substanțele astringente și antiinflamatoare, iar în asocierea infecției bacteriene sau fungice - preparatele chimioterapice respective (tab. 66).

În rinita alergică, local sub formă de picături, unguente, se utilizează *alfa-adrenomimeticele* (*xilometazolină*, *nafazolină* etc.), *antihistaminicele II*, (*difenhidramină* etc.), efecte profilactice bune manifestă *ketotifenul*, *cromoglicatul sodic*.

De menționat, că toate preparatele enumerate manifestă numai un efect simptomatic temporar - reacția alergică recidivează și se menține până când nu este înlăturat contactul cu alergenul.

Termenul minim pentru sensibilizarea organismului (inclusiv tot lanțul de reacții, care duc la formarea și acumularea anticorpilor) în alergii de tip imediat se apreciază cu 9-10 zile, iar începutul manifestării alergiei la contactul repetat cu antigenul poate fi brusc (imediat) (15-30 secunde) și procesul deodată obține un caracter iminent. În toate reacțiile de tip imediat cel mai periculos și dificil tratat este șocul anafilactic.

Detaliile principale ale patogeniei acestei stări rămân neclare, iar tratamentul simptomatic. Probabil, majoritatea cazurilor de șoc observat de medici, se datorează medicamentelor. Cu șocul anafilactic se poate întâlni fiecare medic, totodată timpul efectiv disponibil până la începutul tratamentului este de ordinul minutelor.

Șocul anafilactic a fost observat cu frecvență diferită la diverse grupe de medicamente:

- a) Producere relativ frecventă – vaccinurile, serurile, hidrolizatele de proteine, organopreparatele, benzilpenicilina, procaina, tiamina, iodurile, aprotinina, protamina sulfatului,
- b) Producere semnificativ mai rar – reopoliglucina și poliglucina, acidul acetilsalicilic, vancomicina, tetraciclina, omnoponul, trimiperidina, APAS, streptomicina, sulfamidele, heparina ș.a.

În principiu, șocul anafilactic poate să se dezvolte la utilizarea preparatului pe oricare dintre căile de administrare, însă mai des apare după administrarea parenterală. Dereglările funcțiilor progresa rapid și la terapia ineficientă sau tardivă duc rapid la sfârșit letal.

Terapia simptomatică a șocului anafilactic este îndreptată la lichidarea urgentă a scăderii tensionale, tulburărilor respirației, deficitului de volum circulant al sângelui, convulsiei

Medicamentele obligatoriu de administrat în șocul anafilactic sunt:

1. Adrenalina;
2. Acetatul de hidrocortizon (sau alt glucocorticosteroid);
3. Un antihistaminic H_1 ;
4. Un preparat de calciu (obligator intravenos).

Oxygenoterapia și antihistaminicele H_2 pot fi și ele administrate în funcție de condițiile concrete în care se găsește bolnavul. Adrenalina, câte 0,3-0,5 ml soluție de 0,1% subcutan (sau intramuscular) cu intervale de 5-15 min, sub controlul tensiunii arteriale (doza totală până la 2 ml).

Adrenalina reduce unele dintre simptomele de anafilaxie, reduce eliberarea de mediatorii ai anafilaxiei și scade permeabilitatea vasculară. Conduita practică a medicului trebuie să cuprindă:

Montarea unui sistem de perfuzie venoasă și administrarea imediată pe cale perfuzabilă de

- soluție de 5% de glucoză sau soluție salină de 0,9% cu *dopamină* sau *norepinefrină*, *fenilefrină*. Prin sistem se introduce *clorură de calciu*, unul din *preparatele antihistaminice* și un *glucocorticoid* în doze mari (până la 100 mg de *prednisolon*, sau 1000 mg *hidrocortizon*, sau 10-20 mg *dexametazonă*). În caz de necesitate *diazepam* (anxietate, convulsii), *strofantină* (insuficiență cardiacă), *oxigenoterapie*. Suplimentar pentru permeabilizarea căilor respiratorii *aminofilină*. Se efectuează minuțios controlul diurezei, în caz de necesitate se va administra furosemid sau manitol.

Mortalitatea în șocul anafilactic, în dependență de gravitatea lui, de la 10 până la 40-60%. La 12-15% de pacienți șocul recidivează ca urmare a prezenței antigenului în organism, de aceea este necesară monitorizarea bolnavului pe parcursul a câtorva zile și măsuri pentru a se putea face terapie intensiva dacă este cazul

Preparate antialergice

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
1	Difenhidramina Diphenhydraminum	Comprimate, câte 0,02, 0,025, 0,03, 0,05 și 0,1 g. Fiole, soluție 1% câte 1 ml Supozitoare, câte 0,01 g Pulbere.	Câte ½-1 comprimat de 1-4 ori pe zi. Intramuscular, câte 1-5 ml de 1-2 ori pe zi Intravenos, câte 2-5 ml (cu 75-100 ml) soluție 0,9% de clorură de sodiu) în perfuzie Câte 1 supozitor intrarectal, pe noapte. În sacul conjunctival, soluție 0,2-0,5% (câte 1-2 picături de 2-3-5 ori pe zi).
2	Prometazină Promethazinum	Comprimate (drajeuri) câte 0,025 și 0,05 g. Fiole, soluție 2,5% câte 1 ml și 2 ml	Câte 1 comprimat (drajeu) de 2-3 ori pe zi (după mese) Intramuscular, câte 1-2 ml de 1-2 ori pe zi Intravenos până la 2 ml (în componența amestecurilor litice).
3	Mebhidrolină Mebhydrolinum	Drajeuri, câte 0,05 și 0,1	Câte 1-2 drajeuri de 1-2 ori pe zi (după mese).
4	Cloropiramină Chloropyraminum	Comprimate, câte 0,025 Fiole, soluție 2% câte 1 ml	Câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi (în timpul mesei). Intramuscular (intravenos), câte 1-2 ml.
5	Clemastină Clemastinum	Comprimate, câte 0,001 și 0,002 g Fiole, soluție 0,1% câte 2 ml.	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi (dimineața și seara). Intramuscular (intravenos), câte 1-2 ml
6	Quifenadină Quifenadinum	Comprimate, câte 0,01, 0,025 și 0,05 g.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi (după mese).
7	Terfenadină Terfenadinum	Comprimate, câte 0,06 și 0,12 g. Comprimate, câte 0,12 și 0,18 g Flacoane, suspensie 0,6%, câte 100 ml.	Câte 1 comprimat de 2 ori pe zi. Câte 1 comprimat o dată pe zi. Câte 1-2 lingurițe de 2 ori pe zi.
8	Loratadină Loratadinum	Comprimate, câte 0,01 g. Gel nazal 0,5% în tub, câte 15,0 și 30,0 g.	Câte 1 comprimat o dată pe zi. În măsurile nazale de 2 ori pe zi

9	Cromoglicat sodic Cromoglicatum sodium	Capsule, câte 0,1 g. Capsule, câte 0,02 g. Fiole, soluție 1% câte 2 ml. Aerosol dozat (100 și 400 doze, 1 doză – 0,005 de preparat). Flacoane, soluție 2% câte 5 ml, 10 ml și 13,5 ml. Aerosol dozat, soluție 2% câte 15 ml, 26 ml și 30 ml (1 doză 0,0026 și 0,0028 g de preparat).	Câte 2capsule de 4 ori pe zi (cu 15 min înainte de masă) A înhală conținutul unei capsule de 3-4 ori pe zi cu ajutorul inhalatorului Inhalator, câte 2 ml de 4 ori pe zi. Inhalator (1-2 pufuri) de 3-4 ori pe zi. Câte 1-2 picături în sacul conjunctival (sau nazal) de 4 ori pe zi. Câte o doză de aerosol în fiecare meat nazal de 3-6 ori pe zi.
10.	Ketotifen Ketotifenum	Comprimate (capsule), câte 0,001 g. Comprimate retard, câte 0,002 g. Flacoane, sirop 0,02% câte 100 ml.	Câte 1 comprimat (capsulă) dimineața și seara. Câte 1 comprimat o dată pe zi (seara). Câte 1 linguriță dimineața și seara.

ANTIMICROBIENELE

Circa 50% de maladii umane sunt provocate de agenți patogeni vii. Sunt cunoscuți mai mult de 1000 de astfel de agenți patogeni. În tratamentul infecțiilor generate de germeni patogeni, se utilizează multitudinea de preparate antimicrobiene și antiparazitare, care pot împiedica multiplicarea germenului patogen, sau provoca moartea lui. Dacă preparatul produce oprirea dezvoltării germenului patogen, atunci, în funcție de specia parazitului, astfel de efect se numește *bacteriostatic*, *spirochetostatic*, *fungistatic* etc. Acțiunea preparatului care provoacă moartea bacteriilor, virusurilor, fungilor etc., respectiv se va numi *bactericidă*, *spirochetocidă*, *fungicidă* etc. În multe cazuri una și aceeași substanță în concentrații mici poate acționa „static”, iar în mari manifestă efect „cidic”. Bineînțeles, ultima variantă, din punct de vedere clinic, este mai avantajoasă, deoarece rezultatele tratamentului se vor manifesta mai repede și depinde mai puțin de forțele de protecție ale organismului și este mai rar însoțită de rezistența microorganismului la medicament.

Medicamentele antimicrobiene numeroase se clasifică în următoarele grupe

- A. Medicamente care acționează **nespecific** asupra microorganismelor denu-
mite: antiseptice și dezinfectante.
- B. Medicamente care acționează **specific** asupra unui sau altuia dintre grupele
mari de microorganisme. E.e se numesc și chimioterapice
 - a. antibacteriene
 - b. antivirale
 - c. antifungice
 - d. antiparazitare

În momentul de față se fac cercetări pentru a se introduce în practică și medicamente antiprionice.

O definiție modernă a noțiunii de chimioterapie este aceea de: substanță ce acționează specific asupra unei celule neidentice cu celula organismului uman normal.

Din acest punct de vedere, se justifică și denumirea de chimioterapie antineoplazică, pentru că nici celula neoplazică nu este identică cu celula normală a organismului uman.

A. Antiseptice și dezinfectante

Preparatele dezinfectante (des. negație, *infecere* înlăturarea infecției) substanțele medicamentoase, utilizate pentru distrugerea agenților patogeni ai bolilor infecțioase de pe suprafețele neviu. Aceste preparate sunt folosite pentru prelucrarea locuințelor, mobilei, hainelor, lenjeriei, mijloacelor de transport, obiectelor de uz casnic, excrementelor și hainelor bo.navelor și sănătoșilor (purători,

care pot fi focar de infecție) etc. Substanțele dezinfectante trebuie să exercite efect bactericid, virulicid, fungicid, sporulicid etc., manifestând acțiune antimicrobiană marcată

Preparatele antiseptice (grec *anti* - împotriva și *septicar* - ce provoacă putrefacție) opresc creșterea și dezvoltarea agenților patogeni ai bolilor infecțioase și distrug o mare parte dintre microorganismele patogene pe suprafețe vii (tegument și unele mucoase). Aceste preparate se utilizează topic (pe tegamente, mucoase, suprafața plăgii, în cavitățile naturale) și nu trebuie să lezeze țesuturile sau să atenueze procesul regenerării, să se absoarbă în cantități semnificative. Condiție obligatorie - inofensivitatea suficientă pentru organism a porțiunii absorbite.

Preparatele chimioterapice - substanțe medicamentoase, care inhibă creșterea și multiplicarea sau, care provoacă distrugerea anumitor agenți patogeni în interiorul organismului. Preparatele menționate dereglează dezvoltarea și multiplicarea germinilor patogeni ai bolilor infecțioase și invazilor, deprimă proliferarea celulelor nediferențiate maligne a organismului sau lezează ireversibil aceste celule. Preparatele nu trebuie să dăuneze organismului uman și animal.

Preparatele chimioterapice trebuie să posede toxicitate mică, să pătrundă bine prin barierele biologice în țesuturile și medii infectate, să nu perturbe funcția hepatică, renală sau a altor organe și să nu influențeze negativ imunitatea. Farmacocinetica preparatelor trebuie să asigure menținerea concentrației terapeutice a acestor substanțe în locurile unde sunt cantonate microorganismele care au provocat boala.

Câteva deosebiri dintre medicamentele antiseptice și medicamentele chimioterapice sunt prezentate în tabelul 67.

Tabelul 67

Deosebirea proprietăților substanțelor antiseptice și chimioterapice în acțiunea lor asupra bacteriilor

<i>Proprietățile preparatului</i>	<i>Antisepticele</i>	<i>Chimioterapicele</i>
Mecanismele de acțiune tipice	Nespecifice - coagularea proteinelor celulei microbiene, dereglarea permeabilității membranare, inhibarea multor enzime	Specifice - inhibarea unor, strict anumitor reacții enzimatică, propriu (specific) microorganismelor
Activitatea antibacteriană (acționează în diluare)	Relativ mică (1:100 - 1:10000)	Foarte superioară (1:1000000 și mai mult)
Specificul de acțiune antimicrobiană	Foarte vast	Inhibă numai anumite specii de microorganisme
Rezistența microorganismelor	Rar practic nu are semnificație	Apare ușor la majoritatea preparatelor
Modul de administrare	Local	Pe toate căile de administrare
Toxicitatea pentru macroorganism	De regulă, superioară	De regulă, redusă

Capitolul XVI. ANTISEPTICELE ȘI DEZINFECTANTELE

Antisepticele sunt substanțe antibacteriene larg utilizate. Unele substanțe sunt cunoscute încă de pe vremea vechilor egipcenți care le foloseau pentru îmbalsamarea și conservarea mumiiilor.

Antisepticele au o importanță esențială pentru practica stomatologică, întrucât specificitatea acțiunii antibacteriene asupra mucoasei bucale, cavității cariate, pulpei dentare etc. prevede obținerea în termeni a efectului local.

Substanțele antiseptice au utilizare vastă în stomatologie în diferite boli ale mucoasei bucale: în tratamentul cariei dentare, terapia canalelor radiculare după rădărirarea pulpei necrotice și îndepărtarea dentinei afectate, tratamentul bolilor parodontale, pentru a inhiba sau reduce acumularea plăcii bacteriene, ca și pentru sterilizarea mucoasei bucale anterior injectării unui anestezic local. Aplicate pe mucoasa bucală pot preveni infecțiile la persoanele imunodeprimăte ce urmează a suferi manevre stomatologice. Aplicate local ca tratament complementar celui antibiotic pot preveni endocardita bacteriană. În ape de gură, utilizate zilnic, contribuie la menținerea implantelor dentare etc. Pentru dezinfectarea țesuturilor dentare dure se pot folosi soluțiile antiseptice mai concentrate decât pentru producerea tegumentelor și mucoasei. În legătură cu aceasta, grupa dată de substanțe se va examina mai minuțios.

Substanțele antiseptice trebuie:

- să inhibe dezvoltarea sau să distrugă germeni, deci, să aibă efect bacteriostatic sau bactericid,
- să aibă spectru antimicrobian cât mai larg,
- să posede indice terapeutic (doză toxică - doză eficientă) cât mai mare,
- să exercite efect rapid, să fie cât mai active;
- să nu determine reacții adverse pe piele sau mucoase,
- să fie inofensive pentru om la utilizarea lor corectă,
- să nu posede acțiune toxică, organotropă, alergizantă, mutagenă, oncogenă, iritantă asupra macroorganismului,
- formele farmaceutice utilizate să nu coloreze pielea pacientului, altereze paravamentele, lenjeria, îmbrăcămintea și să nu emită miros neplăcut
- să fie chimic stabile (pentru păstrare îndelungată), ecologic pure, formele farmaceutice să fie rezistente la lumină, temperatură, să nu piardă activitatea la sterilizare, păstrare și contactul cu substanțele bioorganice (urină, sânge, fecaliu).
- să fie compatibile cu alte substanțe ce se aplică concomitent, preparatele combinate pot fi acceptate dacă realizează un efect aditiv sau sinergic, iar reacțiile adverse să nu se prezenteze și să nu creeze frecvența lor
- să fie cu preț accesibil

Mecanismul de acțiune al substanțelor antiseptice și dezinfectante se realizează prin una sau mai multe din următoarele modalități:

➤ **Acțiunea pe peretele celular sau pe membrana externă**

Astfel acționează *glutaraldehida* și *EDTA-ul*. *Glutaraldehida* acționează pe peretele celular al germenilor gram-pozitivi, la nivelul legăturii dintre unitățile de peptidoglicani, slăbind rezistența peretelui. Pe germenii gram-negativi, acționează la nivelul membranei externe producând alchilarea proteinelor din componența acestora cu distrugerea membranei și aza celulei. *EDTA* se combină cu cationii de pe membrana externă, ceea ce duce la pierderea a 30-50% din lipozaharidele din componența acestora, cu creșterea sensibilității microorganismelor la agenții antimicrobieni.

➤ **Acțiune la nivelul membranei celulare**, constând fie în modificarea funcțiilor membranei celulare, fie în ruperea ei. Membrana celulară a bacteriilor are rolul de a scoate către exteriorul celulei protonii care acidifică mediul din jurul bacteriei. Agenții antibacterieni de tipul *bisfenolilor*, *sulfonamidelor*, *acizilor organici*, *coloranților acridinici* inhibă acest mecanism de pompă membranară. *Detergenții*, *fenolii* și *clorhexidina* determină însă distrugerea membranei celulare cu pierderea consecutivă a componentei din mediul intracelular.

➤ **Acțiune la nivelul acizilor nucleici care se poate realiza prin**

- intercalarea agentului antimicrobian în structura acizilor nucleici: *coloranții acridinici*,
- alchilarea componentelor acizilor nucleici: *formaldehida*, *glutaraldehida*, *etilenoxidul*,
- ruperea catenei de ADN și/sau ARN de către radicalii liberi formați ca urmare a acțiunii *agenților oxidanți*,
- aglutinarea materialului nuclear: *azotatul de argint*.

➤ **Acțiunea asupra proteinelor celulare care poate consta în**

- denaturarea proteinelor – *alcooli*, *fenolii*;
- alchilarea proteinelor: *formaldehida*, *glutaraldehida*,
- coagularea proteinelor din structura citoplasmei: *compuşii halogenati*,
- denaturarea proteinelor enzimatice prin blocarea grupărilor tiolice: *agenți oxidanți*, *metalele grele*. acțiune la nivelul coenzimei EDTA sau acțiune la nivelul apoenzimei – *coloranții*,
- Există și alte mecanisme de acțiune ale medicamentelor antiseptice (ex: modifi cări de tensiune superficială la nivelul membranei celulare a microorganismului etc.).

Activitatea antisepticelor și dezinfectantelor este influențată de următorii **factori**:

factori

- **Concentrația substanțelor la locul de acțiune**. Pentru majoritatea substanțelor concentrațiile medii au efect bacteriostatic, iar concentrațiile mari efect bactericid. Concentrațiile la locul de contact cu germenii poate fi însă influențată de intervenția unor *factori locali*, mecanici (adâncimea rănilor, existența unor cruste sau țesuturi necrotizate) sau chimici (proteinele din structurile lezate pot reține prin absorbție o parte din agentul antimicrobian).

- **Temperatura** - fiecare creștere cu 10°C a temperaturii determină dublarea efectului
- **Substratul organic** existent la locul acțiunii (seer vîinge purori resturi alimentare, materii fecale etc.), diminuează eficacitatea substanțelor antiseptice și dezinfectante. Făcceptic în compoziții cu iod, indeosebiri iodofori
- **Susceptibilitatea speciilor microbiene respective**. Sensibilitatea la acțiunea agenților antimicrobieni scade în următoarea ordine: cocci gram pozitivi > cocci gram negativi > bacili gram pozitivi > bacili gram negativi > micobacterii. Formele sporulate și virusurile sunt mai rezistente. *Micobacteriile* sunt omorîte de alcool (în cazuri alcoolul iodat), formaldehidă, glutaraldehidă și etilenoxid. *Virusurile* sunt influențate diferit în funcție de tipul lor. Astfel virusurile cu înveliș lipidic (herpetici, gripali) sunt inactivate de substanțe polare (solvenți organici, fenoli, detergenți). Virusurile luate de înveliș lipidic (picornavirusuri, papovavirusuri, retrovirusuri) sunt distruse numai de compoziții cu cîr și de aldehide. Virusul HIV (retrovirus cu înveliș lipidic) este distrus de căldură, compoziții cu cîr, aldehide și alcool, dar rezistă la acțiunea radiațiilor ultraviolete și a detergenților cationici. *Cupercile* pot fi distruse de iod, detergenți cationici, acizi organici, fenoli halogenați, diamidine, compoziții organici, mercuriali. În ceea ce privește acțiunea asupra sporilor bacterieni, aceasta poate fi de tip sporicid (glutaraldehidă în concentrații mici, fenoli, crezolul, compoziții mercuriale, detergenți cationici, clorhexidina și coloranții) sau de tip sporicid (glutaraldehidă în concentrații mari, formaldehidă, hipocloriți, compoziții cu iod, etilenoxidul, acidul peracetic, peroxidul de hidrogen).
- **Mărimea populației microbiene**. Cu cât populația microbiană este mai puțin numeroasă, cu atât eficacitatea substanțelor este mai mare. De aici importanța spăririi prealabile a zonei de tratat.
- **Acțiunea concomitentă a altor agenți antimicrobieni**. Astfel, EDTA crește eficacitatea detergenților cationici, a coloranților și fenolilor, pe cînd săpunurile - antagoniză acțiunea detergenților cationici.
- **Forma farmaceutică** sub care se folosește agentul antimicrobian.
- **Înălțimea germinării patogene**. La populațiile bătrîne membrana este mai puțin permeabilă.
- **Factorii de mediu** precum pH-ul (alcalinitatea mediuului diminuează eficacitatea fenolilor, dar o crește pe cea a coloranților acridinici), *umiditatea relativă a aerului* (importantă în cazul dezinfectantelor în formă de vapori - eficacitatea formaldehidei crește proporțional cu creșterea umidității), *duritatea apei* folosită la prepararea soluțiilor (duritatea crescută a apei diminuează eficacitatea detergenților cationici și iodoforilor).

După structura chimică, antisepticele se pot diviza în compoziții anorganice (halogenii oxidanți, acizi și bazele slabe, compoziții metalelor grele) și organice (grupa fenolului, aldehidele, coloranții, detergenții, alcoolii, preparatele de proveniență vegetală și animalieră).

1. Halogenii

- a) preparatele iodului: tinctura de iod, soluția Lugol, Iodoform[®], Iodinol[®], Iodopovidonă[®];
- b) preparatele clorului: hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, cloramină B, cloramină T (Iolamina[®]), halazonă, dicloramină T, mona.amină disodică (Pantocid[®]), clorhexidină, clorhexidină gluconat (Betasept[®]) etc.
2. **Agenți oxidanți:** peroxid de hidrogen, peroxid de uree, peroxid de sodiu, peroxid de magneziu și calciu, persorți de sodiu și calciu, permanganat de potasiu, ozon.
3. **Acizii:** acid boric, acid benzoic, acid salicilic, acid tricloroacetic, acid lactic.
4. **Bazele:** hidrocarbonat de sodiu, tetraborat de sodiu, hidroxid de calciu, calcină, calmecină, amoniac.
5. **Detergenți:**
 - a) cationici: clorură de benzalconiu, bromură de cetrimoniu, bromură de cetilpindiniu, cetrimidină, cetrimidină - clorhexidină, dequaniu, cer gel, etoniu degmucid, miramistină etc.;
 - b) agenți anionici: săpunurile propriu-zise, laureat de sodiu, laurilsulfonat de sodiu, ricmoleat de sodiu etc.;
 - c) agenți amfoteri: dodicină, seria compușilor Tego;
 - d) neionici: seria de compuși Tweene.
6. **Alcooli:** alcool etilic, izopropilic, benzilalcooli, feniletanol, fenoxietanol, glicerină.
7. **Fenoli:** fenol, soluția Walkhoff, soluția Bonam, crezol, tricrezol, rezorcină, hexilrezorcinol, cloroxilenol, timol, eugenol, hexaclorofen (hexetidină), vagotil, policrezulen etc.
8. **Coloranți:**
 - a) coloranți acridinici: acriflavină, proflavină, euflavină, etacridină, verde de brillant, lactat de etacridină,
 - b) coloranți roșanilici: violet de gențiană;
 - c) coloranți azolici: hexetidină (Hexoral[®]), azulene (Romazulan[®]), ambazonă (Faringosept[®]);
 - d) trimetilitionină (albastru de metilen).
9. **Compuși metalelor grele:**
 - a) compuși cu argint: azotat de argint, colargol, protargol,
 - b) compuși cu aluminiu: clorură de aluminiu, acetat de aluminiu, tartrat de aluminiu etc.;
 - c) compuși cu zinc: sulfat de zinc, clorură de zinc,
 - d) compuși de mercur: diclorură de mercur, oxicianură de mercur, oxid galben de mercur, mercur amoniacal, subclorură de mercur (Calomel[®]), boratul fenilmercuric (Fenosept[®]), mercuricrom.
10. **Aldehidele:** aldehidă formică (Formaldehidă[®]), paraformaldehidă, glutaraldehidă, formacrezol, lizoform, paste de rezorcinol formică, paracină, rezofornică, hexametilentetramină (Metenamină[®]).
11. **Derivați nitrofuranului:** nitrofural, furagină (Furazidin[®]).
12. **Derivați 8-oxichinolinei:** clorquina dol, chinazol.

- 13 Derivați de chinoxolină: chinoxidină, dioxidină
- 14 Uleiuri eterice: ulei de iun, ulei de scorțișoară, ulei de mentă, ulei de ușoară, ulei de eucalipt.
- 15 Derivați imidazolului: metronidazol
- 16 Altele (de origine vegetală): usinat de sodiu, novomanină, sanguiritrină, clorofilpt, eucalimină, arenarină, tinctură de gălbenele de eucalipt etc
- 17 Preparate combinate: Anti Angin[®], Hexaliz[®], Dinexan A[®], Laripront[®], Lisoplas[®], Mundisal gel[®], Pansoral[®], Parodont[®], Pirilvex[®], Pouseptol[®], Sebodină[®], Fitosept[®], Eludril[®]

Agentele oxidanți

Agentele oxidanți sunt reprezentați de peroxidul de hidrogen (H₂O₂), peroxizii metalici (de sodiu, magneziu, zinc, calciu), perboratul de sodiu și calciu, permanganatul, ozonul.

Peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) în contact cu peroxidaza (catalaza) existentă în țesuturile vii produce radicali liberi cu efect puternic oxidant asupra componentelor structurale ale microorganismelor. Are efect bactericid pe germeni gram pozitivi și gram-negativi, inclusiv pe anaerobi. La concentrații mari are și efect sporicid. Efectul este rapid și de scurtă durată. Efectului oxidant i se adaugă și acțiunea mecanică a oxigenului molecular care formează o spumă albicioasă care înlătură detritusurile din plagă și are și acțiune hemostatică.

Soluțiile de peroxid de hidrogen manifestă acțiune astringentă locală (antinfiamatoare), cauterizantă, deodorantă și înălbitorie, crește coagularea sângelui, accelerând transformarea fibrinogenului în fibrină.

Soluțiile de peroxid de hidrogen se lăvăază sub formă de trei preparate: peroxid de hidrogen concentrat, hidropert (Perhidrol[®]), peroxid de hidrogen diluat.

Peroxidul de hidrogen concentrat și Perhidrolul uneori se utilizează în practica stomatologică pentru înălbirea coroanei dentare (după obturarea canalelor radiculare). În gingivita hipertrofică soluția de 3% se injectează în baza papilei gingivale.

Soluția 3% de peroxid de hidrogen (apa oxigenată) se folosește ca *antiseptic* pentru curățarea mecanică a plăgilor: desprinderea pansamentelor aderente imbibate cu sânge (deoarece oxigenul format în profunzime se ridică la suprafață, antrenând crustele), antisepsia pieții mâinilor.

Nu se utilizează apa oxigenată în plăgile profunde și nu se introduce în cavități (din cauza pericolului de embolie). Peroxidul de hidrogen concentrat poate provoca arsura mucoasei.

Deși apa oxigenată nu este eficientă în contact cu pielea integă, se folosește totuși în combinație cu alte antiseptice pentru antisepsia cavităților dentare, a canalelor radiculare: antisepsia mucoasei bucale sub formă de gel sau apă bucală în concentrație de 1,5% sau altă formă de soluție 3% de peroxid de hidrogen diluată 1/1 sau 1/2. Uneori este folosită sub formă de gargarisme în tratamentul stomatitelor sau pentru dezodorizarea cavității bucale.

Ca hemostatic, apa oxigenată se utilizează în mici hemoragii capilare gingivale și pentru realizarea hemostazei în canalele radiculare în timpul extirpării vitale.

Pentru efectul *decolorant*, peroxidul de hidrogen este încorporat în paste folosite la albirea dinților vitali și devitali sub formă de peroxid de carbonat, în care apa oxigenată este cuplată cu ureea.

Perhidrolul este caustic pentru țesuturi (piele, mucoase). Apoi, al pe acestea, provoacă arsuri iritative cu o escară albă, durerea dispărând într-o oră.

În *stomatologie* se folosește sub formă de spălături bucale (0,25%) în tratamentul gingivitei ulcerative, la soluție de irigare a canalelor pentru debridare (1%), pentru a trata „limba pârnoasă” (apărută ca reacție adversă medicamentoasă post-tratament cu cioramfenicol).

Peroxidul de uree, soluție 3% în glicerol, este folosit pentru irigarea canalelor radiculare.

Peroxizii metalici sunt compuși care prin hidroliză eliberează peroxid de hidrogen. Se folosesc pentru irigarea canalelor după izolarea dinților (peroxidul de sodiu) în procesul de detartraj (peroxidul de magneziu și calciu intră în componența pastelor de dinți spumante); se aplică pe răni contaminate cu anaerobi (peroxidul de zinc). O pastă ce conține peroxid de zinc și ulei de cuișoare (Eugenol[®]) reduce durerea și are efect antiseptic pe pulpa dentară expusă.

Perboratul de sodiu și de calciu eliberează oxigen în contact cu apă și țesuturile. Au efect antiseptic și deodorant fără a fi iritante. Sunt utilizați aproape exclusiv în *stomatologie* pentru spălături bucale în gingivitele acute ulcerative, glosite stomatice (sol. apoasă 2%). Intră și în componența unor paste de dinți. Utilizarea prelungită poate produce la nivelul limbii pete negre și hipertrofia papilelor cu aspect pănos.

Tetraboratul de sodiu (Borax, tetraborat de sodiu) se prezintă ca o pulbere cristalină sau amorfă, incoloră, inodoră, solubilă în apă, cu reacție alcalină în apă și cu reacție acidă în glicerină. Acționează bactericid și are și acțiune ușor astringentă. Îngerați este toxic, de aceea nu se recomandă în gargarisme.

Se folosește ca *antiseptic* sub formă de glicerină borată (borax + 4 g. glicerină + 30 g.) pentru badionaj în stomatologie afecționate și micizele cavității bucale sub formă de soluție glicerată (2-4%) ca tamponament în afecțiunile mucoaselor ca soluție apoasă 3% sub formă de aplicații locale cu comprese în afecțiuni inflamatorii tegumentare. În amestec cu acid boric (150:5%), cu hipoclorit de calciu (soluție Dakin[®]), ca pansament umed în plăgi infectate tegumentare.

Permanganatul de potasiu este antiseptic, cu eficacitate germicidă stabilă.

S-a utilizat mult în trecut ca antiseptic, actualmente fiind mai puțin folosit. În ce privește modul de acțiune, permanganatul de potasiu la interacțiunea cu țesuturile se descompune, formând inclusiv oxigenul atomic și biosidul de mangan. Oxi-genul atomic este un agent antiseptic și deodorant puternic, iar biosidul de mangan astringent și cauterizant (cu proteinele tisulare formează albuminate dense). Efectele scad în prezența proteinelor.

Permanganatul de potasiu se utilizează în practica stomatologică ca remediu antiseptic, antiinflamator și deodorant pentru gargarismele cavității bucale (soluție de 0,01-0,1%), pentru spălarea plăgilor și mucoaselor în stomatite gingivale (soluție de 0,05-0,1%). În soluție de 2-5% se folosește în tratamentul combusturilor contribuind la cicatrizarea rapidă („sub crustă”).

Ca oxidant puternic permanganatul de potasiu (soluție 0,02-0,1%) se întrebunează pentru lavajul gastric în tratamentul complex al intoxicațiilor cu alcaloizi, preparatele fosforului (nu este eficient în intoxicațiile cu cocaină, atropină, barbiturice).

Ozonul este un gaz albastru cu miros înțepător, instabil, puternic oxidant cu efect antiseptic cu eficacitate germicidă slabă. Utilizarea este limitată, deoarece fiind inhalat, are acțiune iritantă asupra mucoasei aparatului respirator (leziunile care apar pot evolua până la edem pulmonar acut).

Ozonul are o capacitate mare de a oxida substratul prin descompunerea rapidă cu eliberarea de oxigen atomic.

Acțiunea antiseptică este puternică, dar limitată în timp prin transformarea $[O]$ în O_2 . Acționează fungicid asupra *Candida albicans*.

Se utilizează pentru antisepsia canalelor radiculare sub formă de ozonoterapie (insuflare de ozon în canalele radiculare sub forma unui amestec de ozon și oxigen cu concentrația maximă de ozon de 5%) în gangrene simple și complicate, pulpite purulente totale, pulpite cronice pentru dezinsecția protezelor, precum și pentru dezinsecția apei.

Halogenii

Clorul și substanțele eliberatoare de clor - acționează datorită clorului eliberat prin două mecanisme:

- oxidarea grupelor -SH ale enzimelor și proteinelor bacteriene; clorul dizolvat în apă formează acidul hipocloros care este instabil și eliberează oxigen atomic,
- halogenarea grupelor -NH₂ ale proteinelor

Sunt active față de bacterii, protozoare, virusuri. Clorul este un antiseptic și dezinfectant puternic, având coeficient fenolic 150-300. Este iritant pentru mucoasa conjunctivală, nazală, faringiană. Concentrațiile mari pot produce acidoză, colaps, moarte.

Derivații clorului se utilizează pentru dezinsecția apei potabile, a piscinelor, apelor infectate din spitale, a instrumentelor, lenjeriei, spalei, purtorului, urinei, sângelui, fecalelor, încăperilor și pentru antisepsia tegumentelor, plăgilor, mucoaselor etc. Se mai utilizează ca decoloranți, deodoranți și detoxifianți.

Hipocloriții sunt săruri ale acidului hipocloros, puțin stabile chimic, motiv pentru care trebuie preparați proaspăt.

Hipocloritul de sodiu - este un dezinfectant și antiseptic cu eficacitate germicidă medie. Acțiunea sa este mai redusă de 4 ori decât a cloraminei T. Este foarte puțin stabil. Se descompune, dând naștere acidului hipocloros (foarte slab).

Acționează prin oxidarea puternică a componentelor celulare și prin halogenarea proteinelor. Acțiunea germicidă se datorează penetrării acidului hipocloros prin membrana citoplasmatică, efectul letal fiind rapid. Tesuturile sănătoase cu circulație normală nu permit realizarea concentrației necesare de clor și proteinele lor nu sunt descompuse, hipocloriții atacă doar țesuturile necrozate.

În ce privește modul de acțiune și spectrul antimicrobian, posedă efect bacteri-

cid pe germeni gram-pozitivi și gram-negativi, virucid (este dezinfectant de elecție pentru virusuri) foarte eficient pentru HIV, acțiune moderată asupra HbV, fungicid, sporicid, mai ales, la pH de 7,6.

Că *antiseptic* se utilizează pentru îndepărtarea în cantități mari a țesuturilor necrozate din plăgi. Pentru acest scop se folosește sub formă de soluție Dakin (0,5% hipoclorit de sodiu) în gangrena pu pară, pentru spăaturile antiseptice din cadrul tratamentului mecanic de canal (sol. 2,5-3%) pentru îndepărtarea pupei necrozate în 1-2 minute sub formă de *antiformină* (soluție concentrată și stabilizată de hipoclorit de sodiu în exces de hidroxid de sodiu, ce conține aproximativ 10% „clor disponibil” și 10% hidroxid de sodiu) în parodontopatii se folosește pentru imunierea tartrului dentar și lichefierea cusecțiilor purulente. În herpesul labial (tratarea în stadiul prodromal împiedică veziculația), în stomatologie se folosește soluție Dakin diluată pentru tratamentul stomatitei ulcerative acute, soluție 5% hipoclorit de sodiu alternativ cu soluția de peroxid de hidrogen pentru irigarea canalelor.

Că *dezinfectant* este folosit pentru dezinfecția protezelor mobile și mobilizabile (1%), a corurilor de gutapercă, dezinfecția amprentelor și a modelelor de ghips (10%), dezinfecția suprafețelor cu hipoclorit de sodiu, diluat în apă 1:50-1:100, timp de 10-30 minute sau cu apă de Javel 2-10% după curățire, dezinfecția excretelor, dezinfecția apei care circulă în sistemul de apă al unitului dentar. Hipocloritului de calciu este folosit ca înălbitor al dinților.

Cloraminele - acționând asupra azotului amonic, clorul dă naștere la *cloramine*, care prin gruparea -C(=N)- sunt bactericide.

Spectrul de acțiune include bacterii gram-pozitive și gram-negative, precum și micobacterii (inclusiv *b. Kochi*).

Că *loramina T* (titluat de cloramini) - acționează prin denaturarea proteinelor asupra bacteriilor gram-pozitive și gram negativ sporilor, micobacteriilor fungilor și virusurilor.

Că *antiseptic* se utilizează în plăgi, în stomatologie - pentru antisepsia cavității bucale înainte de extracții sau intervenții chirurgicale parodontale, pentru antisepsia cavității bucale în piroce alveolară, stomatite ulcerose (timp de cel. mult 2-3 săptămâni) deoarece cloramina irită mucoasele, în canalele radiculare cu gangrenă. Se folosește soluția 1-3%, sub formă de spălături cu aspirație soluția 15%, sub formă de pansamente de scurtă durată, deoarece clorul d fuzează prin canaliculele dentare de vremea, în amigdalite pentru pielea mâinilor după spălare cu apă și săpun, în 10 minute.

Că *dezinfectant*, se folosește pentru apa potabilă, obiectele de porțelan (soluția 10%) *protezele dentare* (imersia acestora peste noapte în soluție 0,5% cloramini îndepărtează mucusul și depozitele fetide).

Că *loramina B* este dezinfectant și antiseptic cu eficacitate germicidă medie, asemănătoare cu cea a cloraminei T, dar mai slabă, având un indice fenolic de 20-25. Soluțiile folosite se pot prepara cu apă comună, prin dizolvarea comprimatelor în apă.

În practica stomatologică soluția de 2-4% de cloramini B se utilizează pentru prelucrarea cavității dentare în carie și pentru dezinfecția canalelor radiculare, iar

soluție de 0,25-0,5% pentru tratamentul plăgilor infectate, spălătura mucoaselor, pungilor parodontale. La utilizarea îndelungată soluțiile de cloramamină B pot manifesta acțiune iritantă. Cloramina este contraindicată în procesele inflamatorii acute ale mucoasei bucale. Uneori se observă idiosincrasie la preparat.

Este utilizată ca *antisepic* pentru cavitatea bucală (soluție din 4 compr. 1 l. apă) sub formă de gargarism, în plăgi (soluție din 2-6 compr. la 1 l. apă), pentru mâini (soluție din 10 compr. la 1 l. apă).

Ca *dezinfecțiant* se folosește soluț. 2-5% pentru instrumente chirurgicale, rufe, pentru obiecte nemetalice (soluție din 10 compr. 1 l. apă).

Dicloramina I este un antiseptic cu eficacitate germicidă medie, mai puternică decât a cloraminei. Soluțiile eliberează lent dicloramina în faza apoasă, având o acțiune bactericidă de lungă durată.

Se utilizează ca *antisepic* în plăgi și canale radiculare.

Fluaz-mai este dicloramina derivată a acidului benzoic (acid 4-dicloro-sulfamil benzoic). Se utilizează pentru dezinfectia apei.

Chloroxidina este antiseptic și dezinfecțiant cu eficacitate germicidă medie. Se utilizează ca antiseptic pentru plăgi infectate sub formă de ingaș și pansamente umede și ca dezinfecțiant pentru apă.

Acțiune antiseptică și deodorantă pronunțată posedă compusul organic al clorului - *monolazona disodică* (Pantocidul[®]).

Clorhexidina, un alt derivat de clor, este activă față de bacteriile gram-pozitive și parțial pe cele gram-negative, dar inactivă față de micobacterii, fungi, spori și virusuri. Prezența substraturilor organice ca și a detergenților cationici îi diminuează activitatea. Are avantajul de a nu fi iritantă. Soluția 0,5% în alcool este folosită ca dezinfecțiant pentru păstrarea instrumentarului, iar soluția 2-4% de clorhexidina gluconat (Betasept[®]) este folosită pentru pregătirea câmpului operator și spălarea mâinilor personalului medical. În stomatologie, sol. 0,2-1% folosită zilnic pentru clătirea gurii reduce semnificativ placa bacteriană de pe suprafața dinților și de la nivelul joncțiunii dento-gingivale, dar poate produce pălărea dinților și limbi, modificarea simțului gustativ și descumărarea mucoasei bucale. În concentrație de 1% în paste de dinți diminuează marcat placa bacteriană și frecvența gingivitei. Sol. 1-5% eventual asociată cu cetrimida (detergent cationic), este folosită ca antiseptic pe canale.

Iodul și substanțele care conțin iod acționează asupra grupărilor SH ale proteinelor microbiene și asupra sistemului de transport al electronilor prin membrană.

Iodul se prezintă la temperatura camerei ca o substanță solidă cu aspect metalic, sub formă unor cristale lamelare albastre-negricioase (brune). Se degajă vapori cu miros caracteristic. Se mai prezintă și sub formă de iodură de sodiu sau potasiu în soluție apoasă sau tinctură de iod.

Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, *iodul* acționează asupra grupărilor SH ale proteinelor microbiene și asupra sistemului de transport al electronilor prin membrană. Astfel, iodul este parțial adsorbit de proteine sau parțial legat de acestea, formând în final un complex iod-proteină (mecanism de halogenare). Acțiunea germicidă este directă prin ionii de iod și nu indirect prin oxigen (oxidantă),

deoarece acidul hiponodous care eliberează (I) are acțiune slabă. Acest proces biologic este ireversibil ciclurile metabolice vitale ale microorganismelor, în prezența materiei organice, o parte din iod este legat covalent, dar cea mai mare parte formează complexe cu legături slabe din care iodul este eliberat lent. Astfel, eficiența imediată pare oarecum diminuată, dar după o perioadă de 15-60 de minute ea se menține la nivel constant. Din acest motiv preparatele comerciale conțin iod în exces, pentru ca materia organică să nu influențeze negativ eficiența imediată.

Iodul are spectru larg de acțiune. Iodul elementar este letal pentru majoritatea microorganismelor inclusiv protozoarele, virusurile și ciupercile.

Iodul este bine tolerat de țesuturi. Pătrunde prin piele și mucoase, o parte fiind resorbit. În organism se fixează, mai ales, în țesutul conjunctiv și în tiroidă și trece ușor în celule. În profunzime dă o inflamație fibrinoasă care mărește activitatea leucocitară, drept pentru care se pensulează local în parodontite marginale cronice.

Se elimină în principal prin urină. Secundar se mai elimină prin salivă, secreția glandelor sudoripare, suc gastric etc.

Iodul provoacă următoarele efecte adverse:

- *intoxicația acută*: ingestia unei cantități relativ mari produce iritație gastro-intestinală cu vărsături, dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială, colaps, edem pulmonar acut. Tratatamentul se face cu sol. 10% de tirosulfat de sodiu. DZ= 30-150 ml tinctură de iod.

- *intoxicația cronică (iodism)*: hipersecreție a mucoaselor (coriză), faringită, stomatită, leziuni cutanate (furunculoză, acnee, erupții cutanate).

risc de sensibilizare: mai ales, după aplicații locale. La persoanele sensibilizate apar erupție cutanată generalizată, leziuni mucoase astm bronșic (sindrom iod-alergic), febră. Tratatamentul se face cu sol. 10% de tirosulfat de sodiu.

aplicarea iodului în zona feței are mai multe inconveniente: este iritant, greu de suportat în regiunile piloase, este periculos pentru ochi, are gust dezagrabil când este aplicat pe mucoasa bucală.

- Modifică culoarea țesuturilor (mai evident la nivelul pielii, îndeosebi când se află sub formă de tinctură).

În practică, se apelează la următoarele forme: *tinctură de iod* (2% iod, 2% iodură de sodiu în alcool etilic de 50°), *soluția apoasă Lugol* (soluție apoasă de iod 5% cu iodură de potasiu) căreia i se poate adăuga glicerina, *soluție alcoolică* (2 și 6,5%) în glicerina (2%) sau în benzină, *soluția iod 2% în propilenglicol*.

Pentru antisepsia pielii sub formă de tinctură de iod (care trebuie să conțină o concentrație de iod mai mică de 2% și să fie aplicată pe pielea uscată, pentru ca iodul să nu precipite). Pentru antisepsia mucoaselor se preferă soluție apoasă Lugol, căreia i se adaugă glicerina 4%, pentru a adera și a înlătura precipitarea iodului (de către lichidele din cavități).

În practica stomatologică preparatele iodului se utilizează în maladiile inflamatorii ale mucoasei bucale, pentru preluarea canalelor radiculare în pulpită și parodontită etc.

Sub formă de tinctură de iod (alcool iodat cu 2,5% iod) se folosește în stomato-

logie ca anti-septic pe canalele dentare (împreună cu creozol). În aplicații locale pentru a demonstra prezența plăcii bacteriene (prin pătare) și a dentinei cariate, aplicată local în actinomicoză. Soluția de iod în amestec cu glicerină, apă și iodură de zinc se folosește în tratamentul gingivitelor, parodontitelor și buzurărilor septice. Preparatele iodului se mai folosesc în tratamentul osteomielitei purulente a oaselor maxilare.

Soluția Lugol (în glicerină), iodolul și soluția alcoolică de iod sunt întrebunțate în tratamentul și vinărilor candidozice pentru: ionoforeză în pulpite, parodontite și artrite ale articulației temporomandibulare.

Iodoformul - este un derivat organic care conține iod. Se prezintă sub formă de cristale hexagonale galbene, cu miros dezagrabil și persistent și gust neplăcut. Prin combinare cu hexametilentetramină, uleiuri eterice sau cumarină se îndepărtează mirosul neplăcut.

Este insolubil în apă, se solubilizează ușor în lipide.

În plagă se solubilizează și eliberează foarte lent iodul, acțiunea antiseptică fiind prelungită. Are efect slab antiseptic și slab anestezic local de suprafață. Diminuă secrețiile plăgilor, usucă plăgile, favorizează procesele de granulație și cicatrizarea plăgilor.

În stomatologie se folosește în amestec cu apă și glicerină pentru tratarea buzurărilor septice, iar sub formă de pastă cu 5-7% iodoform în tratamentul alveolitelor.

Ca antiseptic, este foarte util în plăgi anfractuoase din cavitatea bucală, unde se aplică sub formă de meșe de tifon sterile impregnate cu iodoform în concentrație de 20% care pot fi menținute pe loc 8-14 zile. Iodoform pe tegumente se aplică sub formă de unguent sau soluție eterică 10%. În canalele radiculare cu gangrenă simplă și complicată se aplică sub formă de meșe de vată sterile imbibate în soluție Walkhoff și iodoform sau sub formă de pastă Walkhoff, se mai folosește pentru obturarea canalelor radiculare cu eugenat de zinc iodoformat (pe lângă rolul antiseptic conferă radioopacitate obturației de canal).

Iodoformii - sunt combinații complexe ale iodului cu un agent tensioactiv solubilizant neionic (frecvent), cationic sau anionic (rar). Agentul tensioactiv are următoarele roluri:

- de "transportor" (purător sau phoros) al iodului. Substanțele purtătoare de iod sunt polimeri neutri cu proprietăți amfipatice (de exemplu, *polivinil-pirrolidina* în *pirrolidone-iodine*, *poliacetamida* în *poliacetamida-iodine*);
- de a crește solubilitatea iodului;
- de a oferi un rezervor susținut de eliberare a iodului.

Concentrația iodului în iodoformii este de 0.5-2%. Iodoformii conțin un indicator de eficiență a soluției: soluția brună sau galbenă fiind încă activă.

Iodoformii sunt solubili în apă și miscibili cu apă. Deoarece sunt puțin volatili, nu au miros. O parte din iodoformii sunt incolori. Au pH neutru, sunt incompatibili cu *trioxidul de sodiu* (petele de iodoform se pot îndepărta cu acesta), corodează metalele și din acest motiv nu se folosesc pentru instrumente de metal.

Iodoformii sunt antiseptice și dezinfectante cu eficiență germicidă medie. Acțiunea germicidă este determinată de iod. În iodoformii iodul se găsește sub 2 forme aflate în echilibru dinamic: legată (inactivă), ce eliberează iod pe măsură ce fracțiunea liberă scade și liberă (activă), cu acțiune caracteristică.

Complexul organic de iod are avantajul că păstrează iodul în soluție și îl eliberează lent în contact cu țesuturile. De aceea, acțiunea este remanentă, cu durată prelungită, instalându-se în 1-6 minute de la contactul cu antisepticul.

În ce privește mecanismul de acțiune, eliberarea iodului în interiorul microorganismului determină oxidare toxică și reacții de substituție. Iodul, din *iodofori* produce denaturarea proteinelor microbiene. Acțiunea biocidă este rapidă (1-6 minute).

Acțiunea este *bactericidă* pe bacterii gram-pozitive și gram-negative, spori, micobacterii, *fungicidă*, *virucidă* (inclusiv HIV, HBV) și slab *sporicidă*. Iodofori penetrează bine în țesuturi.

Se utilizează pentru antisepsia, fie prin badjonare cu o compresă umezită în soluție, fie prin pulverizarea suprafeței cu un spray a pielii întregi, înainte de puncția venoasă sau de intervenții chirurgicale, a mucoasei bucale, înainte de puncția anestezică sau de incizie, a mucoasei bucale și faringiene inflamate, a dinților, înainte de o intervenție aseptică intrapulpară, a plăgilor infectate, arsurilor, mâinilor, precum și în micoze cutanate.

Se mai folosesc pentru dezinfecția instrumentarului de cauciuc, plastic, sticlă (termometre) și a suprafețelor, modelelor de ghips prin imersie, protezelor din materiale acrilice/ceramice sau metaloceramice prin imersie, cerii pentru ocluzie prin spray sau ștergere.

Iodopovidona (Betadina[®]), un complex al iodului cu polivinil-pirolidona, are spectru antibacterian larg (germeni gram-pozitivi și gram-negativi, inclusiv tulpinile rezistente la antibiotice, micobacterii, fungi, virusuri, protozoare), acțiune rapidă (15-30 sec.) și este lipsit de efect iritant. Este folosit în tratamentul bolii parodontale, pentru înghețarea șanțului gingival și ca tratament complementar în profilaxia cu antibiotice a endocarditei bacteriene.

Alcoolii

Etanolul (alcoolul etilic) este un lichid incolor, cu miros agreeabil și gust arzător, miscibil cu apa.

Alcoolul etilic produce precipitarea și deshidratarea albuminelor și dizolvarea lipidelor. Acțiunea se produce la o concentrație minimă de 30-40%, iar efectul optim are loc la concentrația de 55-70%, deoarece aceasta asigură pătrunderea substanței în celula bacteriană în cantitate eficientă. Apa previne evaporarea rapidă, asigurând pătrunderea alcoolului în țesuturi. La nivelul membranei celulare produce dezmembrarea bistraturilor lipidice prin dizolvarea lipidelor componente și denaturare proteică cu ruperea membranei celulare.

La o concentrație de peste 70% acțiunea este anulată, deoarece albuminele țesuturilor sunt precipitate brusc și alcoolul nu mai poate penetra.

Acționează bactericid pe toate bacteriile patogene vegetative gram-pozitive și gram-negative, inclusiv bacilul Koch. Nu acționează pe spori uscați, aceștia putând supraviețui (uneori) chiar în alcoolul de 90°. Are acțiune virucidă, însă nu distruge HBV. Este antimicotic.

Se folosește ca antiseptic pe piele, înainte de puncții, injecții, intervenții chirurgicale. Pielea trebuie să fie uscată înainte de aplicare. În amestec cu *clorhexidina*

(0.5%), *metol* (1.2%) sau *formolium acetic* (5%), *etanolul* 70% folosit pentru același scop este mult mai eficient.

Spălarea mainilor cu *alcool* 70% timp de un minut echivalează cu spălarea corespunzătoare cu săpun timp de 6-7 minute.

Alcoolul etilic intră în compoziția majorității apelor de gură.

În stomatologie poate fi folosit pentru canalele radiculare în timpul extirpărilor pulpare, deoarece se adaugă și efectul deshidratant folosit pentru uscarea acestora. *Alcoolul* a fost folosit și ca antiseptic al plăgi dentare în tratamentul cariei simple. Datorită efectelor toxice pulpare, nu se mai recomandă folosirea alcoolului pe plaga dentinară.

Deoarece *alcoolul* este inflamabil, se vor lua măsuri de precauție înainte de folosirea echipamentelor de diatermie sau electrice.

Că dezinfectant este utilizat pentru instrumente (în concentrație de 50-70%, spre exemplu, acesta folosit în ortodonție se dezinfectează cu *alcool etilic* de 70° timp de 30 de secunde după ce în prealabil au fost spălați și uscați; portampruntele (lingurile) pot fi dezinfectate după curățare cu *alcool etilic* de 70° timp de 30 de secunde dacă nu pot fi sterilizate prin autoclavare); pentru suprafețe curate (cum ar fi lampă, butoanele de comandă, foto-ul stomatologic), se folosește *alcoolul* de 70° pentru dezinfectarea punctelor de metal înainte de a le introduce în cavitatea bucală se folosește *alcool etilic* de 70° (nu se recomandă *apă de faim*, deoarece corodează metalele).

Alcoolul este contraindicat pentru dezinfecția instrumentelor chirurgicale sau stomatologice, deoarece nu distruge spori bacterieni.

Că solvent, este folosit pentru creșterea activității antimicrobiene a altor antiseptice ca *iod*, *clorhexidina*, *hexaclorfen*, *derivatii organo-mercuriali*, *trichloron*.

Propanolul există sub două forme: 1. *propanol* și 2. *propanol*.

Acționează bactericid. Acțiunea antimicrobiană se produce cu o doză mai mare ca la *etanol*. Este bactericid pentru *Staphylococcus aureus*.

Că antiseptic, se folosește pentru pielea mainilor și pentru tegumente sub formă de soluții 30-40%.

Soluția de 5 *propanol* 60% a fost propusă de Comitetul European de Standardizare ca referință pentru testarea produselor de antiseptice chirurgicale a mainilor.

Că dezinfectant, este utilizat pentru unele materiale dentare (prin imersia acestora în soluția 70% timp de 30 minute): proteze dentare, gume, gutapercă, ceară.

Propanolul este contraindicat pentru dezinfectarea amprentelor din alginat, deoarece produce contracția acestora.

Mai au acțiune antiseptică: *izopropanolul*, *benzilalcoolul*, *feniletanolul*, *fenoxietanolul*, *glicerina*, *cloroformul* folosit în stomatologie pentru îndepărtarea reziduurilor din cavități și canale, iar sub formă de soluție 50% timol în cloroform pentru sterilizarea cavităților.

Aldehidele

Formaldehida - aldehida acid, în formă, se prezintă ca un gaz solubil în apă. Soluția apoasă (5%) este cunoscută sub denumirea de formol. Formolul este un lichid cu miros caracteristic și gust caustic. Eliberează treptat *formaldehidă*.

Formaldehida exercită un efect bactericid prin lezarea membranei celulei bacteriene. Denaturează brutal și neselectiv proteinele bacteriene, realizând blocarea grupărilor amino și carboxilice ale acestora. La fel se întâmplă și în cazul acizilor nucleici. Mecanismul prin care se realizează aceste efecte este reprezentat de întreruperea lanțului proteic și al acizilor nucleici prin adăugarea grupărilor achil, cu formarea unor legături chimice la nivelul grupărilor funcționale ale acestora.

La concentrații mari, formaldehida produce precipitarea proteinelor.

Prin legarea formaldehidei la grăupările amino și carboxilice libere ale proteinelor, acestea capătă un aspect cornos.

Formaldehida este un antiseptic de suprafață, fără a penetra în profunzime deoarece coagulează proteinele.

Expuse la formaldehidă, toxinele bacteriene se transformă în anatoxine (toxozizi), lipsite de toxicitate, dar cu păstrarea puterii antigenice (efect pe care se bazează obținerea unor vaccinuri).

Are proprietăți astringente și diminuează secreția glandelor sudoripare.

Acționează bacteriostatic la concentrație de 1/5000 și bactericid la concentrație de 1/2000.

În stomatologie formaldehida se poate folosi în canalele radiculare în cazul gangrenelor, unde exercită rol antiseptic și mumifiant. Formele sub care este folosită formaldehida în canalele radiculare sunt *tricrezolformalina*, *formocrezol*, *sol Rockle's nr. 4 și nr. 8* și *Rockle's essential*.

Se folosește ca pansament de canal împreună cu crezolul (*formocrezol*), în tratamentul stomatitelor (soluție 0,2-1% în glicerină).

Se mai utilizează pentru mumificarea pulpei radiculare în extirparea devitală cu arsenic (sub formă de *tricrezolformalină*), ca ingredient în pastele folosite pentru obturația canalelor radiculare în gangrene (materiale din grupa bachelitelor - ex. *Forfenam*, *Riehler*, *Foredent Treatment Spud*). A mai fost utilizată pentru proprietățile sale antiseptice ca ingredient în apele de gură. Datorită efectului iritant asupra mucoaselor (toxică timp îndelungat produce hemoragii capilare la acest nivel), este contraindicată ca antiseptic pentru mucoasa cavității bucale. Din cauza acțiunii posibile oncogene utilizarea ei este limitată.

Ca dezinfectant pentru încăperi se folosește formaldehida sub formă de vapor (proces numit *formolizare*). Pentru ca formolizarea să fie eficientă trebuie ca umiditatea, temperatura și concentrația de formaldehidă să fie foarte bine controlate. Formolizarea este necesară și pentru brațul Dorox de la turul unitului și pentru lampă.

Pentru instrumente, soluția de formaldehidă utilizată se diluează în prealabil și, înainte de formolizare, instrumentele trebuie curățate de toate urmele de substanțe proteice. Formolizarea este un proces foarte lent, numai după 24 de ore instrumentele putând fi considerate ca fiind dezinfectate.

Obiectele de gumă, mânușile de cauciuc, frezele și acele endodontice se țin 24 de ore în cutii cu soluție de formaldehidă 2-8%.

Datorită toxicității sale, actualmente formaldehida se utilizează doar în combinație cu alte aldehide (*GloxalR*, *GlutaraldehidăR*) și sau cu compuși cuaternari de amoniu pentru dezinfecția suprafețelor.

Paraformaldehidă (Paruform[®]) impropriu denumită *trioximetilen*, este un polimer al *formaldehidei*. La căldură sau la contact cu țesuturile va *paraformaldehidă* degajă *formaldehidă*.

Paraformaldehida are acțiune *antiseptică*, *astringentă*, *mumifiantă*, *devitalizantă* și *desensibilizantă*.

Întră în compoziția *pulberii Robin* folosită în tratamentul gangrenei pulpare. Se mai folosește la desensibilizarea dentinei hiperestezice, extirparea devitală a pulpei dentare.

Folosirea *paraformaldehidei* se face în amestecări cu anestezice locale (*retroacind*) sau cu *tricrezol*, *creolină*, *glicerină* și *oxid de zinc* (*tripasta* *Cyris*) sau pudrată direct sub bulete cu *eugenol*.

Glutaraldehidă este un dezinfectant cu eficacitate germicidă înaltă.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al *formaldehidei*. *Glutaraldehida* produce o denaturare brută și neselectivă a proteinelor microbiene pe care le fixează. Are acțiune rapidă, dar putere de penetrare limitată.

Acționează bactericid asupra bacterilor gram pozitive și gram negative și micobacterilor (inclusiv *H. Koch*), sporicid și virucid.

Este foarte mult folosită în medicina dentară ca dezinfectant. Se recomandă folosirea soluției alcaline de glutaraldehidă 2% în isopropanol 70% pentru suprafețe, instrumentar pătat cu sânge (imersie 30 de minute în soluție de glutaraldehidă 2% (pentru virusurile hepatitei B și C, bacilul *Koch*), instrumentar spălat în prealabil (dezinfecție rapidă în 15-20 minute a instrumentelor introduse complet în baie cu soluție de glutaraldehidă 2%). Conuri de gutapercă, amprente elastomerice și modele de ghips, punți dentare metalo-ceramice prin imersie pentru dezinfecția aperei care circulă în sistemul de apă al unității dentare.

Întră în compoziția primeriilor și adezivilor dentari, asigurând antiseptia dentinei în tratamentul cariei cu compozite (ex. *Ultama Bond*, *Syntac*, *ProBond*).

Înde să înlocuiască *formaldehida*, fiind mai eficientă și mai puțin toxică.

Acizii

Încă din cele mai vechi timpuri, acizii au fost utilizați pentru conservarea alimentelor. Actual ei sunt folosiți ca antiseptice și dezinfectante, agenți de cauterizare sau agenți de condiționare a unor suprafețe.

Acizii distrug majoritatea bacteriilor și fungilor prin modificarea brută a pH-ului local. La concentrații mari pot fi sporicizi. Virusul herpetic este foarte sensibil la acidul fosfomacetic. Ca antiseptice și dezinfectante se folosesc acizii anorganici (sulfuric, clorhidric, boric) sau acizii organici (benzoic, tricloracetic, lactic, salicilic).

Acidul boric este antiseptic slab, neiritant. Se poate aplica pe mucoase în concentrații de 1-4%. În această concentrație se poate folosi spălături în stomatite bacteriene și mucozite, miros neplăcut din gură (deodorant). Acidul boric 4% sau boratul de sodiu (*Borax*[®]) 2% în glicerina, se folosesc pentru tratamentul microzeliilor bucale. Acidul boric se poate utiliza ca supliment la pastele dentare în necesitatea de a le oferi caracter acid. Doze mari pot produce fenomene toxice.

Acidul benzoic inhibă dezvoltarea bacteriilor. În mediul alcalin formează să-

ruri inactive. Nu este toxic, nu este iritant, este solubil în alcool etilic și greu solubil în apă.

Se utilizează pentru antiseptia mucoasei bucale sub formă de soluții alcoolice diluate 0,1-0,5-1% ca spălături bucale în gingivite, în unguente 5-10% în cheilita micotică, zăbăluțe, pentru conservarea alimentelor și preparatelor farmaceutice. concentrația de 0,1% are acțiune conservantă moderată la pH < 5 pentru prevenirea transmiterii infecțiilor în laborator. dentar, acidul benzoic se adaugă în piatra ponce utilizată la lustruit.

Benzonatul de sodiu - sare a acidului benzoic - este incorporat în apele de gură alături de alcoolul etilic.

Acidul carbonic slab se utilizează pentru criodestrucție în pulpită.

Acidul lactic - deține proprietăți antiseptice locale și cheratolitice. Intră în compoziția preparatului GorgarismR cu acțiune antiseptică și deodorantă pentru cavitatea bucală. Se folosește în tratamentul gingivitelor, leucoplachiei, pungiilor supurative aftoase.

Acidul salicilic și derivații săi au acțiune bactericidă în soluție alcoolică, bacteriostatică, fungistatică. În soluție apoasă saturată 0,02% inhibă rickettsii și virusurile. În mediu alcalin, acidul salicilic devine inactiv prin formare de săruri.

Ca agent astringent, se utilizează în concentrație de 1%, asociat unui extract vegetal, în tratamentul medicamentos al gingivitelor și parodontitei or marginale cronice (produsul PyralvexR).

Ca anestezic local, intră în compoziția unor loțiuni cu proprietăți anestezice, calmante și sicative, fiind utilizat în tratamentul local al veziculelor tegumentare din herpes zoster.

Ca agent antimicotic, este indicat în micozele și leucoplaziile cavității bucale.

Ca agent cauterizant, se folosește în tratamentul afecțiunilor bucale. Intră în compoziția Al-S-Darcissac (acid tricloracetic 3 g, acid salicilic 0,5 g și glicerină 100 g).

În stomatologie poate fi folosit soluție 0,1-0,2% pentru băi de gură (dar contactul cu dinții trebuie să fie foarte scurt, deoarece distruge smalțul dentar) sau meșe îmbibate în soluție 10% acid salicilic în eter pentru tratamentul gangrenei pulpare.

Salicilatul de fenil (Nalol®) în contact cu saliva se desface lent în acid salicilic și fenol. În soluție foarte diluată poate fi folosit ca antiseptic pe mucoasa bucală.

Acizii anorganici - cei mai folosiți în stomatologie sunt **acidul fosforic**, care intră în compoziția unor cimenturi dentare și este folosit pentru gravarea acidă a smalțului; **acidul clorhidric**, care intră în compoziția unor paste de dantă (Tratament spad®) și a preparatului Rufosyl®, utilizat ca adjuvant al detartrajului manual (ramolește tartru); **acidul sulfuric**, ce se folosește în concentrație de 20-30% în scopul permeabilizării canalelor radiculare; **acidul tricloracetic**, care sub formă de sol. 50% este folosit pentru a cauteriza mici leziuni ale pielii și mucoaselor (mici polipi gingivali). Soluția 5-20% se aplică în pungi purulente și pe ulcerări aftoase.

Agente alcaline

Alcaliile, interacționând cu proteinele mucoasei, formează albuminate laxe care pătrund în profunzime. Alcaliile puternice (**hidroxidul de sodiu și potasiu**) pot

produce necroză tisulară. Alcaliile slabe (*hidrocarbonatul de sodiu*, *tetraboratul de sodiu*) înmoaie (ramolează) ep dermul, dizolvă mucina, mucusul vâscos, manifestă acțiune purificatoare. Modificarea reacției exsudatului inflamator în partea alcalină contribuie la dizolvarea lui, reducerea acidozei locale și m. eșorarea edemului. Drept consecință a iritații se îmbunătățește troficitatea țesuturilor și se accelerează rezolvarea procesului inflamator.

Soluțiile de 0,5-2% de *hidrocarbonat de sodiu*, *tetraborat de sodiu* se utilizează pentru spălături și badionări ale mucoasei bucale în inflamații, inclusiv de etiologie micotică. Sub formă de băi se folosesc în periodontite, periostite, abcese. *Hidrocarbonatul de sodiu*, *carbonatul de calciu și magneziu* după faza iritantă reduc sensibilitatea crescută a țesuturilor dentare în paradontoză.

Pentru dezinfectarea mâinilor chirurgului se folosește alcaliul slab - soluția de amoniac (25 ml la 5 l apă caldă).

Ca remediu odontotrop se utilizează *hidroxidul de calciu*, care activează procesele de regenerare și mineralizare în țesuturile dentare, împiedică evoluția inflamației, manifestă acțiune desensibilizantă. Preparatele hidroxidului de calciu (calceina, calmecina) se utilizează, de asemenea, în calitate de câptușală pe fundul cavității cariate în metoda biologică de tratament a cariei profunde și pulpitel (cu păstrarea vitalității pulpei). Hidroxidul de calciu se folosește, de asemenea, în stomatologie ca medicament endodontic universal pentru pansamente temporare, iar în concentrație 0,15% intră în componența unor ape de gură.

Sunt toxici hidroxizii de sodiu, potasiu și calciu ca dezinfectante. Alcaliile sunt active asupra virusurilor, fungilor, bacteriilor. Sporii bacterieni rezistă mai mult decât formele vegetative. Se utilizează pentru dezinfecția produselor de excreție de la bolnavii cu poliomielită, tuberculoză, febră tifoidă.

Fenoli

Fenolul este un hidroxibenzen denumit greșit și acid carbohic. Se găsește sub formă de cristale aciculare, albe, cu miros caracteristic, pătrunzător și gust caustic. Fenolul este foarte solubil în alcool, eter, glicerină, lipide, mai puțin în apă. În concentrații mici (0,02-0,1%) acționează ca bacteriostatic, iar la 3-5% este bactericid prin precipitarea proteinelor.

Acțiunea se produce numai după dizolvare în citoplasmă (chiar la concentrații de 1-2%). Fenolul acționează prin precipitarea (denaturarea) proteinelor. La contactul cu citoplasmă se produce o reacție de precipitare, care nu i limitează capacitatea antiseptică. Este un puternic toxic protoplasmatic - blochează lipoproteinele membranei celulare. Produsele sale de oxidare sunt toxice.

Acțiunea sa antiseptică se datorează grupării OH- care reacționează cu grupările bazice ale proteinelor producând modificări coloidale (grunji). Mecanismul biochimic de acțiune este mai complex, inhibă dehidrogenazele germenilor, ducând la întreruperea sintezei unor metaboliți esențiali pentru diviziunea celulară rapidă. Fenolul distruge formele vegetative ale microorganismelor în 30-90 de minute, germeni gram pozitivi fiind mai sensibili decât cei gram-negativi. Sporii pot rezista mai multe zile la o concentrație de 1%. Fenolul nu distruge bacilul Koch.

La temperatură scăzută și în medii alcaline efectul antiseptic este redus. Aplicat local, în concentrație de 2%, fenolul are efect anestezic local scăzând excitabilitatea nervilor periferici.

În soluție de 5% este iritant și caustic. Prin puterea mare de penetrare în țesuturi, fenolul determină leziuni profunde care se vindecă greu.

Acțiunea locală este diminuată de glicerină și ulei (deoarece fenolul are afinitate mai mare pentru acești solvenți decât pentru țesuturi), dar este marită prin alcool care-i ușurează penetralitatea.

Poate provoca ulcerări și necroze tisulare, depresia SNC, stălorce, leziuni renale, bradicardie, colaps, exitus.

În stomatologie ca antiseptic este utilizat sub formă de paramonoclorfenol 10%, în tratamentul necrozei și gangrenei pulpare, tot în acest scop se folosesc soluția alcoolică 20% (ca antiseptic, analgezic pulpar, coagulant caustic în profunzime) și amestecul de fenol + alcool etilic 90° în părți egale. O altă utilizare o reprezintă tratamentul stomatitelor aftoase și ulcerărilor mucoasei bucale: soluție 0,2% cu adăos de glicerină 10% (medicație antiseptică de depozit), sub formă de spălături ale mucoasei bucale (ex. Oxy-thymoline).

Ca anestezic, este folosit în pulpite acute dureroase (soluția Bonain: cu fenol 1 g, mentol 1 g, cocaină 1 g).

Ca dezinfectant, se utilizează pentru instrumente (înainte de spălare instrumentele folosite se lasă în apă fenolată (sol. 2%), timp de 30 de minute) pentru suprafețe (podele, latrine) se utilizează soluția apoasă fenolată în concentrație de 2-5%, pentru spută (soluție apoasă 3-5%), pentru excremente (soluția 5%).

Fenolcamforul conține fenol (30-40 părți) și camfor (70-60 părți) într-un amestec eutectic (termenul de eutectic exprimă un fenomen fizic ce constă în fuziunea la temperatură constantă a unor amestecuri solide).

Dacă soluția fenolcamfor vine în contact cu apa, în apă va trece numai o cantitate redusă de fenol, până la formarea unui echilibru între concentrația de fenol din apă și cea din combinația fenolcamfor.

În țesuturi fenolul trece lent în lichidele țesuturilor până se realizează o concentrație de 1% în faza apoasă. În această concentrație fenolul are acțiune bactericidă, anestezică locală și este relativ puțin iritant pentru țesuturi.

Pornind de la această combinație s-au obținut paramonoclorfenolul camforat ce stă la baza soluției Walkhoff (paramonoclorfenol 25%, camfor 50%, mentol 25%) și soluția Clumsky: camfor 60%, fenol 30%, etanol 10%. Aceste soluții sunt folosite în stomatologie în tratamentul gangrenei pulpare.

Polifenoli — prin creșterea numărului de hidroxiili fenolici, se formează compuși a căror solubilitate în apă este crescută (OH sunt hidrofile). Ei sunt slab bactericizi și puternic reducători, mai ales, derivații orto- și para-. Dintre hidroxi-benzeni se pot utiliza rezorcina, hexilrezorcinolul, hidrochinona.

Rezorcina (metadihidroxi-benzen) — este antiseptic cu eficiență germicidă slabă (indice fenolic 0,4). Precipită proteinele bacteriene și acționează bactericid și fungicid. Are ușoară acțiune anestezică de suprafață. Are acțiune keratolitică, motiv pentru care este utilizată în dermatologie.

În stomatologie se utilizează ca antiseptic în gangrena pulpară și pentru obturarea canalelor radiculare în amestec cu formalină (metoda bacche-tizării Albrecht); uneori în tratamentul pioreei alveolare.

Hexilrezorcinolul este folosit ca antiseptic pentru canalele dentare și mucoasa bucală. Intră în constituția unor paste dentare.

Hydrochinona (parahidroxibenzen) este componenta unui glicozid din frunzele plantei *Lythrum* (struguri ursului). Are acțiune antiseptică urinară. În soluție de 5% reduce AgNO_3 10% pentru a da naștere la argint metalic, cu acțiune antiseptică și de obliterare a canaliculelor dentare.

Chloroxlenolul (soluție apoasă 1/200, este folosit pentru spălături bucale.

Derivați de fenol — prin substituarea unuia sau mai multor hidrogeni din nucleul benzenic al fenolilor cu un radical alifatic sau halogen, se obțin compuși cu acțiune bactericidă puternică, toxicitate mai mică și acțiune locală mai redusă. Aceștia sunt utilizați frecvent ca antiseptice.

Clorfenoli — Există 3 monoclorfenoli din care cel mai activ este derivatul paraclorfenol. Are indice fenolic 2,5 datorită clorului care se degajă. Soluția 1% echivalează ca eficiență cu soluția fenol 4%.

Paramonoclorfenolul are același mecanism de acțiune cu cel al fenolului, dar și al clorului. Acționează bacteriostatic pe 94-95% din microflora endodontică, bactericid pe bacterii gram-pozitive și gram-negative, micobacterii, fungicid. Nu acționează asupra sporilor și virusurilor.

Paramonoclorfenolul camforat este format prin triturarea a 2 părți paramonoclorfenol cu 3 părți camfor. Camforul are rol de vehicul și diluant, atenuează proprietățile iritante ale paramonoclorfenolului, reduce foarte mult acțiunea de precipitare a albuminelor, fără ca aceasta să-i scadă și efectul antiseptic și de agent hiperemiant.

Se prezintă ca un lichid uleos de culoare galben deschis spre transparent volatil, cu aromă caracteristică.

Acționează prin denaturarea proteinelor microbiene, fiind bacteriostatic cu spectru larg și antifungic.

Traversează foramenul apical prin vaporizare (datorită volatilității) exercitându-și acțiunea antiseptică la acest nivel. Este c de difuzibilitate în dentină arată că acesta nu are capacitate de penetrare. Efectul antimicrobian nu este redus de prezența materiei organice (sânge, ser).

Paraclorfenolul și paraclorfenolul camforat sunt folosiți în stomatologie sub formă de soluție Wadkhoff, în tratamentul gangrenei pulpare simple și complicate, având avantajul că sunt mai puțin neurozanți decât fenolul sau crezolul.

În ce privește efectele adverse, este iritant pentru țesuturile periapicale (mai mult ca soluția apoasă de para-monoclorfenol, dar mai puțin decât eugenolul și fenolul) și posedă potențial antigenic datorită denaturării proteinelor, fapt ce induce o sensibilizare posibilă a pacientului.

Derivați polichlorurați ai fenolului — Deoarece halogenii măresc activitatea fenolului s-au sintetizat derivați polichlorurați dintre aceștia fiind întrebuințați pentaclorfenolul și hexaclorfenolul.

Hexaclorofenul (Raxetidin®) în concentrații mici acționează prin întreruperea

lanțului transportorului de electroni și inhibarea sistemelor enzimactice transmembranare. În concentrații mari rupe membrana bacteriană. Inițial acțiunea este intens bacteriostatică, iar după un timp lung de contact devine bactericidă. Spectrul antimicrobian include bacterii gram-pozitive și mai puțin gram-negative. Acțiunea este redusă asupra *b. Koch*, fungilor, sporilor, virusul hepatic B.

Se folosește foarte mult ca antiseptic pentru pielea mâinilor chirurgilor, medicilor stomatologi, asistentelor (soluția de 3%). După mai multe zile de folosire repetată, se produce o scădere semnificativă a florei bacteriene, datorită acumulării hexaclorofenului în piele. Efectul rezidual se pierde rapid după spălare cu săpun obișnuit sau alcool.

Se recomandă clătirea foarte bine cu apă înainte de uscarea mâinilor.

Se mai utilizează ca antiseptic pentru pielea regiunii de operat, fiind folosită în acest scop soluția de 3%.

În stomatologie se folosește ca antiseptic, intrând în componența unor paste de dinți și ape potabile.

Crezolii sunt metilfenoli (3 crezoli: orto-, meta-, para-), ce se obțin prin distilarea hulei. Produsul utilizat reprezintă de obicei un amestec din cei trei crezoli, se numește tricrezol și are indice fenolic-3. Acționează analog fenolului. În prezența proteinelor, efectul se reduce cu 50%. Are și acțiune anestezică locală.

În medicina dentară, crezolii se utilizează pentru proprietățile antiseptice și cauterizante sub formă de soluție de tricrezolformalină unde tricrezolul este în proporție de 25%, alături de formol, etanol, timol și glicerină.

În stomatologie se folosește pentru tratarea infecțiilor pulpare (în amestec cu camfor, mentol și formol) și ca antiseptic pe canalele dentare sub formă de tricrezolformalină.

Lăsolul (Crezol saponat) corespunde unei asocieri în părți egale de crezoli și săpun de potasiu în soluție 1-2%. Se utilizează ca dezinfectant, distrugând bacilul Koch.

Creolina este o emulsie de crezoli cu săpunuri rășinoase și hidrocarburi. Se folosește pentru dezinfecția eșecților.

Creozolul (amestec de crezoli) sub formă de unguent 10% are efect anestezic local și antipruriginos pe tegumente. În stomatologie se folosește ca pansament pe canalele infectate (în amestec cu eugenolu), pentru calmarea durerii pe pulpa expusă, ca agent mumifiant (împreună cu oxid de zinc sau acid tanic).

Cresantion, esterul acetic al metacrezolului, este astăzi antisepticul de elecție după extracția pulpei, înlocuind eugenolul deoarece este mai eficient și mai puțin iritant pentru țesuturile periapicale.

Timolul este derivat izopropilic al metacrezolului, principalul component al uleiului de cimbrisor (*oleum Thymii*). Are miros caracteristic și gust aromatic, arzător. Are indice fenolic 25. Timolul acționează bactericid, fungicid, antihelmintic (tricocefaloză), astringent și anestezic local. Asupra *Porphyromonas gingivalis* acționează prin perforarea membranei bacteriene și inhibarea formării ATP intracelular, în timp ce la *Streptococcus sobrinus*, scăderea ATP-ului intracelular se datorează ruperii membranei celulare.

Se utilizează pentru antisepsia cavității bucale prin incorporarea sa în ape de gură, pastă de dinți, lac antimicrobian (Cervitel[®]), gargarisme (ex. timol glicerinat diluat în apă fierbinte 1:3 volume apă înainte de folosire), antisepsia dentinei din cavitățile dentare sub formă de impregnări cu produse timolate și anume soluția alcoolică 5-10%, evaporată cu aer cald lasă cristalele de timol pe pereții cavității, care au în continuare rol de antiseptic tampon (depozit) uti. în tratamentul plăgii dentinare, antisepsia dentinei din canalele radiculare, sub formă de pastă de obtural canalele radiculare, timolul menținându-și proprietățile bactericide chiar și la o jumătate de an după reauxarea obturației de canal

Timolul poate fi utilizat și pentru anestezia dentinei în tratamentul hiperesteziei dentinare, deoarece difuzează greu prin canaliculele dentare

O altă indicație a timolului o reprezintă stimularea regenerării epitelului mucoasei bucale prin aplicare de soluții glicerinate cu timol

Clortimolul este un derivat clorat de timol. Prezintă efect bactericid. Este puțin toxic și neiritant. Se utilizează pentru antisepsia tegumentelor. Intră în compoziția unor cimenturi

Eugenolul se găsește în proporție de 80% în uleiul de cuișoare. Are acțiune antiseptică, revulsivă și anestezică locală. În stomatologie intră în compoziția unor paste de dinți iar în amestec cu oxidul de zinc poate fi folosit ca obturație de bază și pentru a obtura pulpa expusă dureroasă.

Triclosanul este un derivat bisfenol clorinat. Are o acțiune specifică asupra celulelor bacteriene, deci se poate spune că acționează similar unui antibiotic. Locul primar de acțiune a triclosanului este membrana citoplasmatică bacteriană. Acesta blochează o cale biochimică specifică de formare a lipidelor, componente ale membranei celulare

Folosirea în exces a triclosanului poate duce la instaurarea rezistenței bacteriene. Datorită mecanismului de acțiune similar cu antibioticele, bacteriile ar putea dezvolta rezistență la triclosan. Elhimul poate induce rezistență la fusiformi în special la *Veillonella*

În concentrații bacteriostatice triclosanul împiedică preluarea de către celulele bacteriene a aminoacizilor esențiali. În concentrații bactericide triclosanul determină dezorganizarea citoplasmatică a membranei bacteriene și scurgerea conținutului celular

Acționează ca bacteriostatic/bactericid asupra germenilor gram pozitivi și majoritatea celor gram negativi, cu efect redus asupra *Pseudomonas* spp. Este eficient pe stafilococi și coliformi. Este fungistatic/fungicid, mai puțin asupra genului *Candida* spp.

Triclosanul posedă și un efect antiinflamator care poate avea drept rezultat reducerea inflamației gingivale observată la pacienții care folosesc pastă de dinți cu triclosan

Se folosește pentru antisepsia pielii mâinilor și pielii înainte de puncție sau intervenție chirurgicală. Este absorbit percutan, având o persistență foarte bună. Triclosanul folosit pentru spălarea mâinilor are un efect cumulativ slab, mai scăzut ca al clorhexidinei digluconat și povidon-iod. Mai este folosit pentru antisepsia plăgilor

cavității bucale, prevenirea formării plăcii bacteriene dentare și a depunerilor de tartar și dezinfectia instrumentelor

Triclosan monofosfatul este un derivat fosforat al triclosanului, care este foarte solubil în apă. În mediul bucal acesta este hidrolizat eliberând triclosanul

Coloranți

Coloranții sunt compuși organici a căror acțiune antimicrobiană se corelează cu gradul lor de disociere, urmată de eliberarea unor cationi demechin de activi. De pildă, cationul acridinic intră în competiție cu ioni de H^+ pentru pozițiile vitale ale grupelor acide disociabile ale enzimelor respiratorii bacteriene

Coloranții au efect slab bacteriostatic. Coloranții bazici sunt activi asupra germenilor gram-pozitivi iar coloranții acizi asupra germenilor gram-negativi. Se folosesc coloranți acridinici, rosaniliniici, azoici și tetrametilitionina.

Coloranți acridinici (flavine) au culoare gal-benă, sunt netoxici și neiritanți. Se folosesc acriflavina ca antiseptic pentru cavitatea bucală și faringe, proflavina sol. 0,1% ca antiseptic și hemostatic la nivelul plăgilor, euflavina folosită în stomatologie pentru tratamentul gingivitelor, stomatitelor și ulcerelor bucale și etacridina (K-vanol[®]) ca antiseptic al plăgilor

Etacridina (K-vanol[®]) acționează bactericid, în special asupra germenilor gram-pozitivi, fungicid, amoebicid, virucid. Nu acționează asupra sporilor bacterieni

Se utilizează ca antiseptic, sub formă de soluție 1:5.000 în gingivostomatita ulceronecrotică sub formă de spălaturi bucale largi, soluție 1% (pentru tamponări locale în gingivite și stomatite) sau unguent 0,5-1%

Coloranți rosaniliniici precum sol. 2% violet de Gențiană cu acțiune antiseptică, se folosesc pe piele și mucoase, în special în infecții streptococice sau fungice ale mucoasei bucale. În amestec de violet de gențiană și acriflavină se folosește pentru aplicații în buzurărele septice și pentru tratamentul gingivitelor ulceromembranoase

Cental violetul (violet de gențiană) are afinitate pentru grupul fosfat al nucleoproteinelor, pe care se fixează formând complexe prin electroadsorbție (acestea pătrund și în interiorul celulelor).

Acționează bacteriostatic și bactericid, spectrul cuprinde germeni gram-pozitivi, bacilul Plicuant, bacilul Difteric, Spirila Angine Vincent. Nu acționează asupra bacteriilor gram-negativе și acidorezistente, precum și asupra sporilor bacterieni. Este antihelmintic și antifungic pentru majoritatea fungilor marale, pentru *Candida albicans*

Se folosește ca antiseptic pentru mucoasa bucală în gingivostomatita herpetică (atingerea leziunilor ulcerose cu soluție 1%) în gingivostomatita aftoasă recidivantă (badonarea mucoasei bucale cu soluție 1%) în gingivostomatita micotică (prelucrarea leziunilor cu soluție 1%, zilnic timp de 7 zile), în alte infecții și ulcerări ale mucoasei bucale (prelucrarea leziunilor cu soluție 1%), pentru colorarea plăcii dentare bacteriene (soluția 1%).

Coloranți azoici și tetrametilitionina (albastru de metilen) se folosesc ca antiseptice la nivelul tegumentelor și mucoaselor. În stomatologie se folosesc ca antiseptice-dezinfectante hexetidina, azulenele și ambazona

Hlexetidina (Hexoral®) este un derivat de hexahidropiridină activ pe bacteriile gram-pozitive și pe *Candida*. Soluția 0,1% se folosește ca antiseptic la nivelul cavității bucale și faringelui. Are și acțiune anestezică locală slabă. În concentrații mai mari este caustică pentru mucoase și produce tulburări ale senzației gustative, în special pentru dulce.

Azulelele sunt principiile active din florile de mușețel (*Chamomillae*) cu efecte antiinflamatorii locale și slab antiseptice. Infuzia de flori de mușețel sau diferite preparate tipizate (*Romazulan®*) sunt folosite în tratamentul afecțiilor bucale, iritațiilor produse de protezele dentare sau altor afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale.

Ambazona (Faringosept®) este un antiseptic activ față de unii germeni patogeni ai cavității bucale (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pyridans* etc.). Este folosită profilactic și curativ în infecții buco-faringiene, angine, stomatite, gingivite, după amigdalectomie și extracții dentare. Faringoseptul se găsește sub formă de pastile de supt a câte 10 mg.

Albastrul de metilen (metiltionina) are acțiune antiseptică și este atribuită faptului că poate servi ca transportor pentru dehidrogenaze. Este bactericid slab, față de stafilococi în concentrație 0,1% bactericid în diluții mari (inhibă dezvoltarea streptococilor în soluția 1/80000). Datorită proprietăților redox, devine un acceptor și un donator de ioni de hidrogen. Prin reducere, se transformă într-un leucoderivat inactiv, incolore.

Farmacocinetică: se absoarbe digestiv și se elimină renal, colorând urina în albastru și având efect antiseptic la nivel urinar.

Este folosit ca antiseptic pe tegumente și mucoase. Pentru mucoasa cavității bucale și a faringelui se folosesc soluțiile 1-2% (ca badijonaj în angina Vincent) și soluția 2% (pentru badijonarea leziunilor din gingivostomatita herpetică acută și gingivostomatita aftoasă recidivantă).

Colorant puternic țesuturile, se folosește pentru depistarea traectelor fistulelor și este utilizat frecvent pentru colorarea plăcii bacteriene dentare.

În grupa coloranților este inclus, de asemenea, și verdele de brilliant. Sub formă de soluție apoasă sau alcoolică de 1-2% se utilizează pentru tratamentul prodermnei, blefaritei, ulcerelor purulente, cheilitelor. Efectul antimicrobian crește în mediul alcalin, dar scade considerabil în prezența serului.

Compuși metalelor grele

Compuși metalelor grele folosiți ca antiseptice și dezinfectante sunt compuși cu argint, compuși cu aluminiu, compuși cu zinc, compuși cu bismut și compuși cu mercur.

În concentrații mari, compuși metalelor au efect bactericid, prin precipitarea proteinelor protoplasmice. În concentrații mici, acestea au efect bacteriostatic, prin afectarea enzimelor ce conțin gruparea SH.

Asupra țesuturilor compuși metalelor au, în concentrații mici, un efect astringent, limitat în suprafață, iar, la concentrații mari, un efect caustic, necrozant, destul de profund.

Acțiunea exercitată de combinațiile metalelor este dependentă atât de anion,

căi și de cation. Anionii din structura acestor substanțe, în cazul în care sunt reprezentați de acizi pot avea acțiune astringentă (când acizii sunt slabi) sau caustică (când acizii sunt tari)

Ioni metalelor grele denaturează proteinele celulare (inclusiv microbiene) și tisulare formând albuminate. Efectul farmacologic depinde cât de puternic este denaturarea proteinelor, care la rândul său se determină de concentrația ionului și gradul de disociere a sărui. concentrația mică produce gelifierarea proteinelor la suprafața celulei, adică manifestă acțiune astringentă, cea mare - iritantă și cauterizantă profundă până la necroză. Un rol important în efectul antimicrobian îl joacă consistența albuminatului format

Argintul și derivații Ionul de argint se combină cu grupările chimice importante ale proteinelor de tipul sulfhidril, carboxil, fosfat, amino- și formează împreună cu albuminele legături complexe, alterând proprietățile fizice ale acestora și precipitându-le. Din proteinele precipitate se eliberează lent ioni de argint, care distrug bacteriile prin contactul prelungit pe care îl au cu acestea. La nivelul celulei bacteriene, ioni de argint interferează cu activitățile metabolice esențiale ale microorganismelor și acționează pe suprafața celulei bacteriene, determinând alterări grave în peretele celular și în citoplasmă.

La nivelul țesuturilor pe care sunt aplicate, soluțiile de săruri anorganice de argint exercită un efect germicid imediat, care continuă ulterior prin eliberarea de mici cantități de ioni de argint din formele de argint proteinal, menținându-se astfel o acțiune bacteriostatică

Argintul și sărurile de argint sunt absorbite foarte lent, astfel încât nu pot da concentrații toxice

Nitratul de argint (azotat de argint) acționează prin eliberarea ionicilor de argint activ. Soluțiile concentrate sau hestonajele (care inițial au efect bactericid) produc precipitarea albuminelor superficiale formând o crustă sau o membrană din care se eliberează treptat ioni de argint cu acțiune bacteriostatică. Intensitatea acțiunii sale depinde de concentrația și de timpul cât este lăsat să acționeze. Este bactericid în concentrații mari de 0.1% sub formă de hestonaje (cremă de nitrat de argint) și soluții concentrate și bacteriostatic în concentrații mici sub 0.1%.

Se utilizează ca antiseptic pentru pușga dentară (impregnarea plăgii dentare confaj indirect) cu soluțiile 10% de nitrat de argint. Prin reducerea acestuia cu agenți reducători, se formează un precipitat de culoare neagră (hidrochinonă 5%, acid ascorbic, glucoză, formalină, eugenol) sau albă, care se înnețește în timp (soluțiile de clorură de calciu saturată, sulfanazol, tinctură de iod, clorură de sodiu)

Datorită toxicității sale pulpare demonstrate și a faptului, că au apărut în ultima perioadă alte materiale mai biocompatibile pulpar, metoda de impregnare cu azotat de argint redus nu mai este utilizată de majoritatea stomatologilor

Se mai folosește ca agent cauterizant pentru mucoasa bucală, sub formă de aplicații locale sau prin atingeri punctiforme în caz de afte bucale, porțiuni mici, bușonate, de țesut de granulație restant sau apărute la nivelul marginii gingivale, în special după gingivectomie (sub formă de soluție 30% de nitrat de argint)

În *stomatologie*, nitratul de argint amoniacal urmat de eugenol se utilizează

pentru a opri evoluția cariei dentare. Se pare că dentina este sterilizată de către argintul fin precipitat. Are dezavantajul de a păta dinții, de aceea se folosește numai în zonele puțin vizibile. Soluții diluate (1:500 - 1:2000) sunt folosite ca antiseptic pe mucoasa bucală, unde au și efect astringent ușor. Se folosește pentru badjonarea afecțiilor bucale. Azotatul de argint solid sub formă de creioane sau sub formă de soluții 10% este folosit pentru cauterizarea micilor pospi gingivali sau pentru a necroza țesuturile superficiale ale punților pierite.

Proteinatul de argint (Protargol®) conține 8% argint. Proteinatul de argint are acțiune antiseptică mai mare decât argirozolul (deși are un conținut mai mic în argint decât acesta) probabil pentru că argintul este puternic ionizat. Acționează bacteriostatic. Prezintă acțiune astringentă.

Se folosește ca antiseptic în gingivite acute și subacute, gingivostomatita ulceronecrotică, abscesul parodontal marginal, în gingivite și parodontite marginale cronice după detartraj.

Argintul coloidal (Colargol®) inhibă enzimele transportoare de oxigen folosite în metabolism la nivelu bacterilor, virusurilor și fungilor, în câteva minute putând acționa bactericid, fungicid, virucid.

Argintul coloidal grăbește vindecarea plăgilor.

Suspensiile coloidale 1-5% ale sărurilor organice de argint se utilizează ca antiseptice ale mucoaselor, deosebi în infecțiile cu coci.

Compuși coloidalii cu argint sunt amestecuri de argint metallic, oxid de argint și diferite proteine de argint din care argintul este eliberat lent (ex. Argyrol®; Protargol®). Se aplică pe tegumente și mucoase, inclusiv mucoasa bucală, sub formă de spălaturi. Sunt neiritanți.

Compuși de aluminiu sunt reprezentați prin diferite săruri: clorură, acetat, tartrat etc., care aplicate local au acțiune antiseptică (inclusiv pe mucoasa bucală) și astringentă (utilă în refracția gingivală).

Compuși cu zinc sunt reprezentați în principal prin sulfatul de zinc, folosit ca antiseptic și astringent pentru tratarea ulcerelor aftoase (so. uși 0.2-2%) și clorură de zinc care sub formă solidă (creioane) este caustică și este folosită pentru cauterizarea unor mici leziuni, iar sub formă de soluție 0.2-2% intră în componența unor ape potabile. Poate fi folosită ca obtudent pentru dentina sensibilă, inclusiv pentru cariile dinților frontali, pentru că nu pătează.

Derivați de mercur. Se utilizează săruri anorganice care disociază electrolitic și compuși organici însă nu disociază întrucât metalul este legat covalent și acționează prin structura sa întregă.

Are efect bactericid, fungistatic, paraziticid. Derivați organici acționează prin întreaga moleculă. Efectul lor este mai lent și de durată mai lungă decât a derivaților anorganici.

Compuși cu mercur sunt reprezentați prin săruri anorganice folosite în principal ca dezinfectante (clorură de mercur - sublimatul coroziv) și parțial ca antiseptic (mercur amoniacal, subclorura de mercur numită și Calomel®) și prin compuși organici (bixatul fenilmercuric, Mercuracrom® etc.).

Biclorura de mercur (sublimat coroziv) se prezintă ca o pulbere albă, crista-

lină, inodoră, care se solubilizează în apă, glicerină, eter, etanol. Are un grad ridicat de toxicitate, în concentrația 1/1000, are efect bactericid și sporicid. În concentrații mici, are acțiune astringentă pe mucoase. Clorura de mercur nu se administrează în contact cu pielea lezată sau care conține ioduri (în prezența iodurilor se poate forma biiodura de mercur, care este necrozantă pentru piele).

Se folosește pentru antisepsia tegumentelor întregi (care este bine suportată pe piele) și pentru dezinfectia instrumentarului de cauciuc sub formă de soluție 0,1%.

Oxidul alb de mercur este mai puțin toxică decât clorura mercurică, deoarece este mai puțin ionizabilă. Este bine suportată de mucoasă datorită structurii complexe (este o legătură complexă, nu o sare simplă).

Se folosește ca antiseptic pentru mâini sub formă de soluție 0,1% și ca dezinfectant pentru materialele de cauciuc (de exemplu, digă, tuburi de drenaj), sub formă de soluție 1/500.

Oxidul galben de mercur are efect bactericid pe tegumente (mai ales, în cazul infecțiilor cu coci). Este keratoplastic, stimulator al epidermogenezei (proprietate pentru care este folosit în dermatologie).

Se folosește pe tegumente cu leziuni cutanate superficiale sub formă de unguent cu oxid de mercur 2% și pe mucoasa bucală în gingivostomatita acută ulceronecrotică.

Ultimele două preparate se folosesc în practica oftalmologică.

Oxidul galben de mercur se utilizează în stomatologie sub formă de unguent 1-2% pentru tratamentul proceselor inflamatorii cronice (neurită, abces, artrita articulației temporomandibulare).

Merbromina (MercurocromR) este un derivat al fluoresceinei cu mercur (conține 25% mercur).

Soluția de mercurocrom 2% este bine tolerată de mucoase. Acțiunea bactericidă apare lent și este diferită față de diverse bacterii. Sporii bacteriilor anaerobe nu sunt influențați.

Mercurocromul se poate contamina cu bacterii gram-pozitive, fapt ce a dus la scoaterea lui din uzul spitalelor.

Se folosește ca antiseptic pentru mâini și mucoase (soluția 2%).

Fenilmercuriborat (Merfen[®], Fenosept[®]). Acțiunea sa antimicrobiană se datorează radicalului fenilmercuric care se formează prin disocierea în apă. Acești radicali blochează grupările -SH ale enzimelor bacteriene. Deoarece mercurul rămâne legat de molecula organică, nu precipită proteinele tisulare ale macroorganismelor. Este bacteriostatic, fungicid și virucid.

Se utilizează ca antiseptic pentru mucoasa bucală în stomatite, gingivite, faringite, înainte de extracții și amigdalectomie, sub formă de pastile pentru supt (0,3 mg) și în soluție pentru mâini 0,05-0,1%.

Ca dezinfectant, este utilizat pentru instrumente, cu excepția celor de aluminiu, deoarece le corodează (soluția 0,02%), lenjerie (soluția 0,005%, timp de 3 ore) și obiecte de cauciuc, mobilier.

Alt compus organic — mercurocromul, se utilizează în stomatologie sub formă de soluție 1-2% pentru spălături bucale și soluție 5% pentru tratarea ulcerelor aftoase.

Thiomersal (Mertiolat[®]) - este un compus cu indice fenolic 200, care acționează bacteriostatic și fungistatic.

Este folosit ca antiseptic pentru mucoase (soluția 0.02-0.01%) și pentru mâini (soluția 0,1%).

Ca dezinfectant pentru instrumente, se folosește soluția 0.1-0.2%.

Compușii mercurului care eliberează ușor ioni de Hg produc intoxicații grave acute și cronice (compuși anorganici).

Intoxicația acută cu mercur se poate produce în urma ingestiei sărurilor de mercur sau prin inhalarea unei cantități mari de vapori de mercur.

În aceste cazuri apar simptome ca: gust metallic, senzație de sete, dureri abdominale puternice, vărsături, hematurie. Moartea poate surveni în decurs de câteva ore dacă vărsăturile sunt atât de severe încât produc pierderi majore de apă și electroliți, capabile să determine colaps vascular. Dacă pacientul supraviețuiește acestei faze, decesul se poate produce în următoarele 1-3 zile, datorită pierderii de fluide tisulare sau lezării renale ireversibile.

Ca antidot se poate folosi *dimercaptopropanolul* sau *penicilamina*.

Se mai fac spălături gastrice cu suspensii de cărbune și se aplică tratament simptomatic.

Intoxicația cronică poate apare în următoarele situații: ingestia unor substanțe care conțin mercur de-a lungul unei perioade de timp, inspirarea unor concentrații reduse de vapori de mercur timp îndelungat (ca în stomatologie), injectarea de compuși organici ai mercurului.

Se manifestă prin prezența unor tulburări generale: anemie, leucopenie, leziuni renale și hepatice, polurie, tulburări digestive (grețuri, tulburări de tranzit), cefalee, fenomene depresive și simptome localizate la nivelul cavității bucale: inflamații ale glandelor salivare și ale limbii, gust metallic datorită prezenței mercurului în salivă, hiperalviație, stomatită și parodontită mercurială. Mai pot apare ulcerări la nivelul mucoasei bucale și linguale precum și "lizerul mercurial (Gilbert)" care este o bandă îngustă pigmentată pe festonul gingival al molarilor și premolarilor superiori, de culoare albastru-închis spre negru. Apare datorită formării sulfurii de mercur și este influențat de igiena bucală.

Semnul patognomic al intoxicației cronice cu mercur este colorarea în brun a capsulei cristalinelor.

Hipersensibilitatea la mercur apare la aproximativ 3% din populație în timp ce 0.6% din populație prezintă manifestări clinice alergice. Cu toate acestea, chiar la pacienții care prezintă alergii la mercur se pot insera obturații de amalgam deoarece manifestările alergice dispar în 1-2 zile de la aplicarea obturației în cavitatea bucală. Obturațiile cu amalgam se fac tot mai rar și în multe locuri s-a renunțat complet la ele.

Detergenți

Detergenții sunt compuși care au în structură lor o *grupare lipofilă* (catenă hidroxycarbonată) și o *grupare hidrofilă* (ionică) care le conferă însușirea de a se acumula la interfața dintre mediul lipidic (membrana bacteriană) și mediul apos. În funcție

de încărcarea electrică a grupării lipofile, detergenții pot fi *anionici, cationici, neutri* și *amfoteri*.

Detergenții anionici (săpunuri și detergenți casnici)

Săpunurile sunt agenți tensioactivi anionici, săruri alcaline de sodiu sau potasiu ale acizilor grași superiori. Se formează din grăsimi, uleiuri sau acizi grași, prin tratarea chimică a acestora cu baze tari (sunt obținute din materiale naturale spre deosebire de detergenți).

Formula chimică generală a săpunurilor este



R = lanț de acid gras (*acid stearic, acid palmitic, acid oleic*)

Detergenții sintetici sunt:

- *esteri sulfonici ai acizilor grași cu formula*



- *săpunuri alchil sau arilsulfonat cu formula*



Săpunurile au acțiune antiseptică slabă. Aceasta este în principal de ordin mecanic, prin antrenarea odată cu spuma formată a lipidelor și celulelor superficiale care conțin bacterii. Acțiunea fizică a spălării pe mâini cu săpun este eficientă în ceea ce privește îndepărtarea bacteriilor tranzitorii și a altor microorganisme de pe suprafața pielii, dar prin această manevră nu se reușește îndepărtarea germenilor situați mai profund, în foliculii piloși. Spălarea cu săpun favorizează acțiunea unui antiseptic ce se aplică ulterior.

Efectul bactericid este maxim la concentrația de săpun 1 g/l, crește la căldură și prin adăugarea în săpunuri a unor substanțe antiseptice ca timol și hexaclorofen (care dau amestecuri foarte eficiente cu săpunurile), fenol, carbanilide.

Prin adăugarea de sulf (2-10%) și betanaftol în săpunuri, apare efectul antiparazitar.

Detergenții au acțiune lubrifiantă și dizolvă mucina (efect pentru care sunt încorporați în pastele de dinți în concentrații de 5-25%).

Pot provoca următoarele efecte adverse: ingestia soluțiilor de săpun produce vărsături, pot apare fenomene de desensibilizare (dermatite de contact), fie datorită săpunului în sine, fie aromelor sintetice, irită mucoasele; folosirea frecventă a săpunurilor poate duce la uscarea și iritarea tegumentelor, hidroxizii de sodiu și potasiu sunt baze puternice, majoritatea acizilor grași sunt acizi slabi, iar majoritatea săpunurilor când sunt dizolvate în apă sunt puternic alcaline (dau un pH de 8-10), astfel încât pot irita pielea ce are pH de 5,5-6,5. Săpunurile speciale cum ar fi Neutrogena folosesc ca bază trietanolamina și la dizolvare au un pH de 7, săpunul de potasiu are un efect keratolitic (datorită hidroxidului de potasiu), săpunurile din ulei de ricin și bumbac sunt iritanți locali.

Detergenții sintetici au funcție și structură similară cu săpunurile. Învi săpunurile sunt mai alcaline (mai dure) decât detergenții, astfel detergenții sintetici sunt agenți de curățare mai eficienți decât săpunurile.

Amestecat în pulberile sau paste de dinți în proporție de 5-25%, potențează și mărește acțiunea de curățire a arcadei dentare, formând o spumă care antrenază și particulele interdentare din spațiile unde peria nu poate pătrunde.

În stomatologie se folosesc: ricinoleatul de sodiu sol. -4% de antiseptic local în punți pioreice sau postextracție, iar în concentrație 2,15% în unele paste de dinți, laurilsulfonatul de sodiu sol. 2%, de asemenea, intră în constituția unor paste de dinți și în sirop dezinfectant, se folosește pentru curățarea instrumentarului și vaselor de sticlă de laborator.

Detergenții anionici sunt incompatibili cu detergenții cationici, derivații de acindină și cu violetul de gențiană.

Detergenții cationici.

Sunt agenți tensioactivi cationici, în care rolul activ îl are cationul.

Proprietățile acestor substanțe sunt legate de natura grupului cationic, de unde vine și denumirea de agenți cationici activi sau săpunuri inverse.

Nu au miros, nu pătează, nu sunt corozive pentru metale, sunt stabile, sefiene și relativ netoxice.

Agenți anionici antagonizează efectul detergenților cationici.

Mecanismul de acțiune constă în alterarea permeabilității membranei celulare și dezorganizarea acesteia și inhibiția enzimelor bacteriene.

Acționează bactericid (asupra bacterilor gram-pozitive și gram-negative), fungicid și virucid.

Efectul antimicrobian este redus de materia organică proteică (sânge, puroi, mucus, murdărie), *agenți tensioactivi anionici* - prin incompatibilitate cu aceștia (săpunuri, detergenți), fibrele textile (vată, tifon), cauciuc și alte materiale poroase, deoarece acestea adsorb agenți cationici în cantitate mare, ducând la scăderea concentrației eficiente sau la îndepărtarea lor din soluție.

Efecte adverse și inconveniente: irită tegumentele prin folosirea îndelungată, aplicații pe piele, formează un film sub care microorganismele pot supraviețui. Astfel, pot apărea infecții cu germeni gram negativi, mai ales, cu *Pseudomonas*. De aceea, nu pot fi folosiți în siguranță ca antiseptice pentru piele și dezinfectante pentru instrumente, în interiorul soluțiilor diluate se pot dezvolta bacili gram-negativi în urma contaminării.

Se utilizează ca antiseptice și dezinfectante precum și ca emulgatori.

CLASIFICARE.

1. *Compuși de amoniu cuaternar* - clorură de benzalconiu, cetrimida, clorură de didodecildimetilamoniu.

2. *Compuși piridinici* - clorură de cetilpiridiniu.

3. *Compuși chinolinici* - clorură de dequaliniu.

Compuși de amoniu cuaternar

Clorură de benzalconiu - este un amestec de cloruri de alchilbenzil-dimetilamoniu. Este o pulbere amorfă, albă sau alb-gălbui (sau gel apos), cu miros slab aromatic, cu gust foarte amar, higroscopică, foarte solubilă în apă, alcool, acetonă. Soluția apoasă este incoloră, ușor alcalină la turnesol. Spumează foarte mult când este agitată.

Se folosește ca antiseptic pentru pielea integră, pentru mucoasa bucală, se utilizează sub formă de apă de gură (*Dequonar*[®]), pastile de supt sau soluție (*Oraldette*), pentru plăgi tegumentare se folosește ca soluție. Se poate adăuga în apă de preparare a ghipsului.

Exemple de asemenea preparate sunt: Roccal[®], Zephiran[®], Zephinol[®], Dettol FD[®], Cetavlon[®], Tego[®], Germicid[®], Benz-Ait[®], Benza[®].

Cetrimidul este un amestec format în principal din bromura de trimetil-tetradecilamoniu și cantități reduse de bromuri de dodecil și hexadecil-trimetilamoniu. Se prezintă ca o pulbere albă, cu miros caracteristic, inflamabilă, solubilă în apă și alcool.

Clorură de dodecildimetilamoniu este un lichid ușor vâscos, limpede, gălbui, solubil în apă. Se folosește deseori ca dezinfectant pentru suprafețele și mobilierul din cabinetul stomatologic (soluție 4%), instrumente chirurgicale și materiale termosensibile în combinație cu alchilamina (soluție 3% și 5%).

Clorură de cetilpiridiniu se prezintă ca o pulbere albă onctuoasă cu un miros slab caracteristic, solubilă în apă.

Se folosește ca antiseptic pentru mucoasa cavității bucale și a faringelui sub formă de apă de gură 0,067%, soluție 0,1%, pastile de supt, cu ulei 0,067% și ca dezinfectant pentru instrumente chirurgicale în soluție 1%.

Bromuri de cetilpiridiniu se folosește ca antiseptic preoperator pentru mucoase, piele, răni mici, arsuri, ca dezinfectant pentru băi și instrumente.

Este utilizat ca antiseptic pentru tegumentele din jurul plăgilor și preoperator sub formă de soluție apoasă 1%, dezinfectant pentru instrumente, pahare și unit dentar sub formă de soluție apoasă 1% (sau 10%).

Un exemplu de preparat comercial este Bromocetul[®], care este o soluție hidroalcoolică 10-20% de bromură de cetilpiridiniu.

Clorura de dequaliniu este o pulbere cristalină alb-gălbui, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubilă în apă.

Este utilizată ca antiseptic pentru mucoasa bucofaringiană, în angine, faringite, laringite, în gingivite și stomalite bacteriene și fungice. Se mai folosește și în cazul plăgilor cutanate.

Dimexidul posedă capacitatea de a pătrunde prin membranele biologice, inclusiv tegumentele și de a ușura permeabilizarea prin ele a altor substanțe medicamentose. Manifestă acțiune analgezică, antiinflamatoare, acțiune antiseptică și fibrinolitica moderată.

În stomatologie se utilizează în tratamentul cariei și complicațiilor ei, bolilor inflamatorii ale parodontului și mucoasei bucale, absceselor și flegmoanelor, bolilor perinflamatorii odontogene, artritelor articulațiilor temporomandibulare.

Se utilizează local sub formă de aplicații cu dimexid, diluat până la soluție de 10-20% cu apă purificată. În tratamentul cariei cavitatea cariată se prelucerează de obicei în asociere cu antiseptic. Aplicarea dimexidului pe fundul cavității cariate în tratamentul cariei profunde sau în tratamentul pulpitei prin metoda biologică înaintea aplicării calmecinei, de asemenea, prin amestecarea calmecinei cu dimexid scade acțiunea iritantă a preparatelor.

Afară de aceasta, sol 10-20% cu dimexid se folosește pentru spălarea canalelor fistuloase, plăgilor infectate, canalelor radiculare, de asemenea, pentru aplicarea pe piele în artrite, afectărilor pro inflamatorii ale țesuturilor moi și osoase a regiunii maxilofaciale. Durata aplicării aceluiaște 20-30 min, cura de tratament, include 10-15 proceduri zilnice.

Miramistina este un antiseptic pentru utilizare locală. Este activă față de bacteriile gram-pozitive, *Bacillus anthracoides*, *Bac. subtilis*, ciupercilor (inclusiv *Candida albicans epidermofitie*), virusurilor herpetice, gripali, HIV. În concentrații mari efectul bactericid se răspândește, de asemenea, asupra microorganismelor gram-negative grupele intestinale, vibriunilor, spirochetelor, corinebacteriilor și protozoarelor. Efectul bactericid este legat de afectarea membranelor lipidice ale microorganismelor.

În stomatologie se utilizează pentru tratamentul local al periodontitelor, stomatitelor (inclusiv candidozice), prelucrarea igienică a protezelor mobile. În stomatologia chirurgicală se folosește pentru profilaxia supurațiilor și tratamentul plăgilor purulente.

Se utilizează local pentru irigații și spălături sub formă de sol 0,05% de 2-3 ori pe zi pe parcursul a 3-5 zile.

Detergenții amfoterici

Detergenții amfoterici au două grupări ionice (un anion și un cation), ei sunt amfolitici putând deveni fie anionici, fie cationici, fie neionici în funcție de pH.

Au acțiune bactericidă, fungică și de curățire. Sunt utilizați pentru antiseptia mâinilor și dezinfectia lenjeriei, încăperilor, instrumentelor.

Detergenții neionici

Surfactanții neionici conțin grupări neîncărcate, care totuși în natură sunt polare. Aceste grupări se bazează de regulă pe un lanț de polyoxyethylene.

Exemple: Triton X-100R, TweenR.

Uleiurile volatile

Uleiul de cuișoare (oleum Caryophyllorum) - se obține prin distilare cu vapor de apă din muguri floralii uscați ai plantei tropicale *Eugenia caryophyllata*. Conține ca principiu activ eugenol (în proporție de 70-90%) în amestec cu acetileugenol și cariofilen.

Uleiul de cuișoare este un ulei volatil incolor sau galben-pal, cu miros caracteristic și gust de cuișoare. Cu timpul, prin expunere la aer, se îngroașă și se înnegrește.

Are acțiune bacteriostatică, carminativă, aromatizantă, anestezică locală.

Amestecat cu oxidul de zinc, este folosit ca pastă de obturație temporară a cavitațiilor, deși mai preferat este eugenolul.

Este componentul apelor de gură.

Uleiul de eucalipt - se obține prin distilare cu vapor de apă din frunzele și ramurile terminale ale unor specii de *Eucalyptus* (Myrtaceae) (*E. globulus*, *E. fruticetorum*, *E. smithii*).

Conține ca principiu activ eucaliptol (Cineol[®]), în proporție de 70%

Se prezintă ca un lichid uleios volatil, incolor sau galben pal, cu un miros caracteristic aromatic de camfor și gust astringent, răcoror

Acționează bacteriostatic, hiperemiant. Posedă acțiune antiplică

Se folosește ca solvent și aromatizant în paste dentifrice, ca solvent al gutaper-cii ușurează adaptarea și aderența acestora, ca antiseptic pentru căile respiratorii superioare și stimulent al expectorației sub forma unui produs denumit Inhalant[®] (conține eucaliptol, ulei de mentă, ulei de levănțică, terpeno.), în gumele de mestecat, pentru a inhiba dezvoltarea plăcii bacteriene

Uleiul de mentă (Oleum Menthae) – se obține prin distilare cu vaporii de apă din frunzele și vârfurile înflorite ale plantei *Mentha piperita* din familia Labiatae (izma de grădina). Conține ca principiu activ mentol (30-35%) în amestec cu acizi, aldehide și terpeni.

Se prezintă ca un lichid incolor sau gălbui, volatil cu miros caracteristic de mentă, cu gust arzător, astringent și rece

Acționează bacteriostatic, antifungic și ușor anestezic, are efect antipruriginos

În stomatologie este folosit ca antiseptic pentru canalele radiculare, în compoziția sinuzitelor clorfenol-camfor-mentol, unde din nou prin acțiunea sa vasoconstrictoare efectul hiperemiant al camforului. Uleiul de mentă mai este folosit ca aromatizant în apele polabile, pastele de dinți și gumele de mestecat și ca decongestionant sub formă de ulei de *Mentha piperita*, în inflamații acute ale mucoasei cavității bucale și faringelui sinuzite corize sub formă de amestec 0,5-1% cu ulei de rășină

Uleiul de tim reprezintă uleiul volatil extras prin antrenarea cu vaporii de apă a florilor de *Thymus vulgaris* (cimbrisor) din familia Labiatae. Conține până la 60% fenoli, din care cel mai important este timolul în proporție de 25-30%

Se prezintă ca un lichid de culoare slab gălbui sau galben-roșcat (prin conservare îndelungată) cu miros caracteristic și gust aromatic, arzător și răs

Are acțiune antibacteriană intensă (datorită timolului și carvacrolului), precum și acțiune fungică. Este hiperemiant local, anestezic și antipruriginos

Între în compoziția apei de gură și a pastelor de dinți

Uleiul de cuișoare (oleum cinnamomi) – este extras din scoarța plantei *Cinnamomum Zeylanicum* prin antrenarea cu vaporii de apă. Conține ca principiu activ aldehida cinamică, în proporție de 70% și eugenol

Este un lichid uleios galben, volatil cu miros caracteristic, cu gust la început dulce și aromat, apoi acru și arzător. În timp cuptarea se întunecă până la brun roșcat

Acționează bacteriostatic, bactericid și fungicid (pe *Candida albicans*)

Se folosește ca antiseptic pentru canalele radiculare și între în compoziția pulberilor de denufrice și a gumelor de mestecat

Uleiul de mușețel (oleum chamomillae) – este obținut prin distilarea cu vaporii de apă a florilor de *Matricaria chamomillae* (mușețel) din familia Compositae. Conține ca principiu activ chamazulena, care-i conferă culoarea albastruie

Se prezintă ca un lichid albastru cu miros puternic aromatic și gust amar. În contact cu aerul și lumina și schimbă culoarea, devenind verde și apoi brun

Acționează bacteriostatic, antiinflamator, emolient, antitoxic etc

Derivații nitrofuranului

Derivați nitrofuranului, au un spectru larg de acțiune, la ei evoluează lent rezistența microorganismelor. Aceste preparate asociază proprietățile substanțelor chimioterapice și antiseptice.

Nitrofuranii inhibă procesele oxidării aerobe și anaerobe ale glucidelor în celula microbiană, inhibă activitatea enzimelor ciclului acizilor tricarbonici, blochează NADH. În doze mici manifestă acțiune bacteriostatică, iar în doze mari acțiune bactericidă.

În practica stomatologică se folosesc în rezistența germeilor patogeni la antibiotice și sulfamide. Se utilizează local în stomatitele aftoase și ulcerose, pentru prelucrarea cavităților cariate și canalelor radiculare în tratamentul cariei și complicațiilor ei.

Nitrofurulul posedă activitate antibacteriană în privința germeilor gram-pozitivi și gram-negativi.

Indicații: pentru antiseptia mucoasei bucale, pungilor parodontale, cavităților cariate, canalelor radiculare și plăgilor insectate.

Se utilizează extern sub formă de soluție apoasă de 0,02% (1/5000).

Forma farmaceutică: comprimate câte 0,02 și 0,1 g, unguent 0,2%.

Derivații imidazolului

Metronidazolul (metronidazolium). Preparatul posedă un spectru antiprotozoic larg, este superior eficient în infecțiile anaerobe (90% de diverse specii de anaerobi sunt sensibile la preparat).

Indicații: în stomatologie se utilizează în tratamentul infecțiilor aerobe și anaerobe de diferită localizare. Se administrează intern, de asemenea, local pentru spălătura pungilor dento-gingivale sau canalelor radiculare. Pentru folosire internă se utilizează soluția Deffamon[®].

Metrogyl denta[®] combină acțiunea antibacteriană a metronidazolului cu cea antibacteriană, antifungică și antivirală a clorhexidinei. Metronidazolul este bactericid față de bacteriile anaerobe care provoacă periodontită: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Treponema* spp., *Likenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas* spp. Mecanismul acțiunii antibacteriene constă în faptul că în celulele bacteriilor anaerobe și protozoarelor în grupul metronidazolului este supus reducerii și atunci blochează ADN și sinteza acizilor nucleici. Clorhexidina este un detergent cu proprietăți tensioactive: ea leagă ioni cationici (potasiu, fosfor), dereglează echilibrul osmotic intracelular al microorganismelor. Acțiunea este bacteriostatică. Metronidazolul și clorhexidina împreună își amplifică acțiunea. Forma farmaceutică de gel dentar are acele conveniențe, că creează concentrații maxime în focarul infecției, fără efecte sistemice majore.

Indicații: Gingivită acută, gingivită ulceroasă acută Vincent, gingivită cronică (edematoasă, hiperplastică, atrofică sau descuamativă), periodontita cronică, abcesul periodontal, stomatita aftoasă (ulceroasă) recidivantă, odontalgia de etiologie infecțioasă.

Utilizare terapeutică Se aplică pe gingii de 2 ori pe zi. După aplicarea gelului se vor evita, timp de 15 min. spălarea gurii sau luarea mesei.

Efecte adverse Gust metalic, cefalee, reacții alergice (erupții, prurit, urticarie).

Contraindicații Hipersensibilitatea la preparat, intoleranța la metronidazol sau alți nitroimidazoli și la clorhexidină.

Diferite medicamente antiseptice, preparate combinate

Anti-angin[®] Preparat combinat pentru uz local. *Componenta*: anestezicul local tetracaina, antisepticul clorhexidină diacetat, acid ascorbic, mentol. Manifestă acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare și anestezică locală.

Indicații profilaxia și tratamentul bolilor infectoinflamatorii ale cavității bucale: gingivite, stomatite, amigdalite, laringite, faringite. Poate fi util pentru profilaxia infecțiilor respiratorii. Se indică adulților și copiilor câte un comprimat sublingual până la resorbția deplină din cavitatea bucală, fiecare 2-3 ore.

Antisept-angin[®] Preparat combinat pentru tratamentul local în ORI și stomatologie. Manifestă acțiune antiinflamatoare și antimicrobiană. Se utilizează câte un comprimat sau câte o pastilă sublingual, fiecare 2-3 ore.

Hexaliz[®] (Hexalysium) Preparat combinat pentru uz local. *Componenta*: antisepticul biclotimol din grupa fenolului, enzima lizocimul, substanța enoxolon cu acțiune antiinflamatoare și analgezică. Biclotimolul și lizocimul asigură acțiunea asupra stafilococilor, streptococilor, micrococilor, corneobacteriilor și multor virusuri.

Indicații se utilizează pentru tratamentul local al infecțiilor și inflamațiilor cavității bucale și faringolaringiene. Se administrează sublingual zilnic câte 6-8 comprimate până la resorbția deplină, nemasticându-le.

Dinezan-A[®] Preparat combinat pentru uz topic. Manifestă acțiune anestezică locală (pe contul lidocainei), antimicrobiană, antifungică și virucidă (pe contul clorurii de benzalconiu). Baza de gel mucina reduce iritarea și asigură proprietățile adezive în privința mucoasei bucale și labiale.

Indicații

1. tratamentul bolilor inflamatorii dureroase ale mucoasei bucale, labiale, gingivită catarală și ulcerasă, stomatită aftoasă, decubit produs de protezele mobile, erupții herpetice labiale,

2. în calitate de remediu pentru anestezie superficială în înțepătură (puncție), înlăturarea tartrului dentar, fisuri dureroase, erupție dentară dureroasă. Se utilizează sub formă de aplicații.

Laripront[®] Preparat combinat pentru tratament local al bolilor inflamatorii ale cavității bucale și faringelui. *Componenta*: antisepticul detergent, clorura de dequaliniu este eficient în privința microorganismelor gram-pozitive, gram-negative, fungilor, virusurilor și asigură pătrunderea mai profundă a substanțelor în mucoasă. A doua componentă lizocimul - enzimă care distruge perețele celular al microorganismelor gram-pozitive iar în asociere cu antisepticul și al celor gram-negative, manifestă acțiune antivirală, antiinflamatoare, hemostatică și mucohtică.

Indicații tratamentul și profilaxia bolilor infectoinflamatorii ale mucoasei bucale, faringelui și laringelui de natură bacteriană și micotică: profilaxia complicațiilor infecțioase în intervențiile stomatologice, intervenții chirurgicale pe maxilare sinusuri paranasale și amigdale.

Se indică câte un comprimat fiecare 2-3 ore pentru supt.

Lisopbac[®] Preparat combinat pentru tratamentul local în stomatologie. Contribuie la înlăturarea tartrului dentar și împiedică apariția acestuia pe porțiunile cele mai supuse acestui risc (în special pe suprafața linguală a dinților inferiori).

Componentele preparatului sunt patru substanțe de bază:

- 1) clorhexidină, care manifestă acțiune antiseptică și distruge tartrul dentar;
- 2) citratul de sodiu, care leagă calciul, împiedică mineralizarea tartrului, formarea lui și ușurează înlăturarea lui;
- 3) antisepticul boratului de sodiu care asigură efectul bactericid;
- 4) dimeticonul, care acoperă suprafața dentară și împiedică formarea tartrului dentar.

Indicații: înlăturarea tartrului acid, profilaxia formării lui, îngrijirea igienică a dinților.

Se utilizează sub formă de gel lichid pentru spălături bucale pe parcursul a 30 secunde înainte de periajul obișnuit al dinților.

Gelul Mundisal[®] Preparat combinat pentru uz local. Principala substanță activă este colin-salicilatul, care manifestă acțiune analgezică și antiinflamatoare locală pronunțată.

Absorbându-se repede de mucoasa bucală, preparatul pătrunde la terminațiile nervoase și se menține acolo timp îndelungat. Efectul curativ evoluează rapid (peste 2-3 min) și continuă pe parcursul a 2-3 ore. Clorura de cetalconiu (alt component) are acțiune antiseptică. Baza de gel a preparatului nu se spală cu salivă și se fixează durabil pe mucoasă.

Indicații: afecțiuni inflamatorii ulceronecrotice, infecțioase și trofice ale mucoasei bucale, nazale și faringiene; dureri în erupție dentară la copii; lezări traumatico-tisulare a lejeri protetice la folosirea protezelor dentare. Se recomandă de aplicat pe porțiunea afectată 1 cm de gel 3-4 ori pe zi, înainte de mese sau de somn. Gelul se aplică cu degetul curat, masând ușor gingia sau alt loc afectat.

Utinatul de sodiu (Natrii uminus) este extract din licheni, manifestă acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram-pozitive.

Indicații: tratamentul bolilor parodontale inflamatorii, mai ales, în pioree alveolare din pungile parodontale și afecțiunile a ceratice ale mucoasei bucale în tratamentul plăgilor și combusturilor regiunii maxilofaciale. Se utilizează local sub formă de soluție alcoolică-apoasă, care se introduce în pungile parodontale sau se aplică pe marginea gingivală pe 30-60 de sec. Pentru apăsări pe mucoasă se utilizează soluție uleioasă de 0,5% cu suplimentare de benzocaină 2%. Durata aplicării 15-20 de min. Pană la utilizare se efectuează obligator antisepsia porțiunii afectate.

Pansoral[®] Preparat complex pe bază de gel, care manifestă acțiune antiseptică, antiinflamatoare și analgezică, pentru uz local. Salicilatul, de colină, care este componentă a pansoracului, remediu antiinflamator nesteroidian, repede pătrunde în mucoasă și inhibă sinteza mediatorilor inflamației prostaglandinelor. A doua componentă - clorura de cetalconiu este un compus de amoniu cu efect antiseptic care este activ față de diferite bacterii gram-pozitive și gram-negative, de asemenea fungilor.

Indicații: tratamentul diferitelor boli infecto-inflamatorii ale cavității bucale și

faringelui, inclusiv afectările ulceronecrotice și inficte ale mucoasei bucale, legate de prozezele dentare mobile. Se utilizează sub formă de gel pentru apăsare pe porțiunea dureroasă a gurii.

Paradikum[®] Preparat combinat pentru uz topic, care manifestă acțiune antiseptică, antiinflamatoare hemostatică și deodorantă.

Efectul antiseptic și inhibarea lartrului se datorează clorhexidinei hemostatică și astringentă, alchidei formice deodorantă, ambelor componente ale preparatului. Extractul din rășină *Rhus purpurascens*, de astringentă, este componentă a preparatului, manifestă acțiune astringentă și antiinflamatoare pronunțată datorită glicozidelor. Baza de gel specială asigură proprietăți de adheziv ale preparatului la aplicarea pe gingie.

Indicații: profilaxia și tratamentul gingivitelor în paradikumoză pentru inhibarea hemogenezei gingivale a țesut ale mucoasei de prozezele dentare. Se folosește sub formă de gel care se aplică pe gingie cu degetul sau cu un aplicator special de 3 ori pe zi.

Piralex[®] Preparat combinat cu acțiune antiseptică, antiinflamatoare și analgezică. Este eficient în privința stafilococilor, streptococilor, *Proteus* și fungilor (*Candida albicans*). Conține extract de rășină și acidul salicilic.

Indicații: bolile gingivale și ale cavității bucale (stomatite, gingivite, periodontite, alveolite). Tratamentul ulcerelor decubitale provocate de prozezele dentare. Se folosește sub formă de soluție sau gel care se aplică pe porțiunea afectată de 2-4 ori pe zi. După aplicare nu se recomandă spălatura gurii.

Polisept al[®] Preparat complex pentru uz topic și dezinfecția instrumentarului. Conține antisepticele cetrinidă, clorhexidină și diclorometol. Este activ în privința diferitelor tipuri de stafilococi, streptococi, salmonelle, *Proteus* și *Candida albicans*.

Indicații: dezinfecția câmpului operator, mâinilor personalului instrumentarului. În stomatologie se poate utiliza pentru apăătura gurii cu scopul profilaxei ulceratitelor, candidozelor în timpul tratamentului cu antibiotice cu spectru larg de acțiune.

Modul de utilizare: pentru prelucrarea câmpului operator și mâinilor personalului medical se utilizează soluția nediluată a preparatului. Prelucrarea se efectuează timp de 10 min. Dezinfecția instrumentarului se înfăptuiește prin fierbere în soluție de 1,5% a preparatului pe parcursul a 5 min sau instrumentele inișiale se prelucurează cu sol. 50% apoi se lasă în sol. 10% timp de 8-10 ore.

Pentru spălături bucale se folosesc 5-10 picături de preparat la un pahar de apă.

Forma de livrare: sol. pentru uz topic și dezinfecție în flacone câte 60 și 120 ml care conține în 10 ml câte 50 mg cetrinidă, clorhexidină și diclorometol.

Sanguiritrină (Sanguirithinum), izolată din planta *Malva*, posedă acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram pozitive, fungii *Candida albicans*.

Indicații: afecțiuni peilor și mucoaselor peilor se de fungii *Candida* și flora mixtă. În stomatologie se utilizează în tratamentul bolilor inflamatorii ale parodontului, leziuni ulcerative ale mucoasei bucale. Se administrează sub formă de aplicații a sol. alcoolice de 0,2% pe un rinut sau sol. apoasă 1% pentru spălături și aplicații.

Forma de livrare: flacone câte 10 ml sol. apoasă 1% și sol. de alcool. 0,2%.

Schidina[®] (Schidinum) preparat combinat pentru uz topic. Conține clorhexidină și acid ascorbic. Manifestă acțiune antiseptică și antiinflamatoare.

Indicații: gingivite, stomatite, inclusiv candidozice, faringite. Câte un com

prima de supt peste fiecare 2 ore. Doza maximă - 2 comprimate zi. Curs orientativ - 7 zile.

Fitoseptul® (Fitoseptum) conține asinat de sodiu și mentol. Ușurinată manifestă acțiune antimicrobiană față de bacteriile gram pozitive patogene din cavitatea bucală normalizând microflora normală. Contribuie la procesele reparative ale mucoasei, are efect deodorant.

Indicații: stomatite, afecțiunile parodontului bolii inflamatorii faringiene și ale căilor respiratorii superioare. Se utilizează sub formă de comprimate pentru supt câte 4-6 ori pe zi.

Chlorofliptul® (Chlorophylliptum) conține amestec de clorofile din frunze de eucalipt posedă activitate antimicrobiană inclusiv față de stafilococi rezistenți la alte antibiotice. Contribuie la normalizarea proceselor oxidative în țesuturi.

Indicații: în otolaringologie se utilizează pentru tratamentul bolilor parodontale mai ales cu hemopense sporită, puerile din pungile parodontale, de asemenea, ale căilor bacteriene ale mucoasei bucale, combustii ulcere decubitale stomatite. Se utilizează topic. Pentru prelucrarea plăgilor infectate, erizipelului și ulcerelor spălăturile pungilor parodontale se utilizează diluția soluției alcoolice inițiale în soluție de 0,25% procaină.

Forma farmaceutică: soluție alcoolică 1% în fiolele de sticlă (oranj), soluție uleioasă 2% în fiole, câte 2 ml.

Citralol® (Citralum) manifestă acțiune analgezică și antiinflamatoare.

Indicații: afecțiuni inflamatorii și eroziiv ulcerative ale mucoasei bucale. Se utilizează oral pentru clătiri sub formă de soluție 0,1%, 3-4 ori pe zi.

Fucaluminol® (Fucalyminum) conține extract din eucalipt pentru uz topic și inhalativ manifestă acțiune bacteriostatică în prezența stafilococilor streptococilor bacilului difteric, bacteriilor sporogene.

Indicații: parodontite bolii inflamatorii ale mucoasei bucale, de asemenea, bolile inflamatorii ale căilor respiratorii superioare bolile cronice rinofaringiene și ale cavităților sinuzale. Pentru tratamentul bolilor parodontale se utilizează soluțiile diluate (1 : 10) pentru clătiri sau aplicații pe meșele imbutate.

Flodrilol® (Flodrilum) este o soluție concentrată de antiseptic pentru uz topic. Conține 4 componente active: antisepticul clorhexidina, substanțe analgezice: clorbutanol și clorform, detergentul: dactil sulfosuccinat de sodiu. Manifestă acțiune bactericidă și antifungică de asemenea, antiinflamatoare și analgezică. Clorhexidina are capacitatea de fixare în straturile superficiale ale mucoasei și dinților, ce asigură acțiune antiseptică prelungită.

Indicații: formele dureroase de gingivită stomatite parodontite profilaxia pre- și postoperatorie a complicațiilor infecțio-inflamatorii în otolaringologie dezinfectia protezelor mobile. Alte indicații: angină (amigdalite) faringite.

Se utilizează soluție diluată din raportul 2-4 lingurițe la 1 pahar de apă, pentru clătiri 2-3 ori pe zi.

Larocemul® (se obține din albușul ouălor de găină) - factor natural de protecție antibacteriană, manifestă acțiune antiinflamatoare, mucolitică, bactericidă (în special asupra bacteriilor gram pozitive), virucidă, stimulează rezistența nespecifică a organismului.

Indicații: bol le proinŃamatorii acute și cronice în regiunea maxilofacială, trauma termică a mucoasei bucale, afectările bacteriene și virale ale mucoasei bucale, formele complicate ale cariei, stomatită aftoasă recidivantă, pulpita, glosite

Mod de utilizare se administrează local și intramuscular. Topice: Lizocimul se folosește sub formă de gargarisme (clătiri), aplicații ale sol. 0,05%, în componența pastelor. Prelucrarea mucoasei bucale se efectuează de 3-4 ori pe zi pe parcursul a 3-7 zile. În metodele vitale de tratament a pulpitei și tratamentul conservativ a formelor destructive de periodontită se folosește pasta cu conținut 1% de lizocim pe bază de soluții uleioase de vitaminele A și E

Tabelul 68

Preparate antiseptice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Soluția de peroxid de hidrogen diluată Sol. Hydrogeni peroxydi dilutae	Soluție oficială (3%), câte 40 ml, 20 ml, 473 ml	Extern. Pentru gargarisme câte 1 lingură de masă la 200 ml apă.
2	Soluția de peroxid de hidrogen concentrată Sol. Hydrogeni peroxydi concentrata	Soluție oficială (27,5-31%)	Extern (pentru depigmentare).
3	Pernanganat de potasiu Kalii permanganas	Pulbere, câte 3,0 și 15,0 Soluție, 0,01-0,1-0,5-2-5%.	Pentru spălături și gargarizări.
4	Clorhexidină Chlorhexidinum	Flacoane, sol. 4%, 5% și 20%, câte 300 ml, 500 ml, 3000 ml, 5000 ml.	Se aplică topic în calitate de dezinfectant și antiseptic.
5	Cloramină Chloraminum	Pulbere Soluție, 0,5-2%	Pentru prelucrarea mâinilor.
6	Soluție alcoolică de iod Sol. Iodi spirituosă	Fiole, 5%-1 ml. Flacoane, sol. 5% - 10 ml, 15 ml, și 25 ml.	Pentru gargarizări și badijonarea pieii.
7	Iod noi Iodinolum	Flacoane, câte 100 ml.	Extern (tratamentul plăgilor, ulcero, combusturilor) sub formă de pansamente de 1-2 ori pe zi. Pentru spălătura acnelor, amigdalelor. Picături nazale, auriculare.
8	Oxid de mercur galben Hydrargyri oxydum flavum	Unguent oftalmic (2%).	Unguent oftalmic.
9	Nitrat de argint Argentum nitras	Pulbere.	Soluție 2-10% (pentru badijonarea pielii și cauterizare); 1-2% unguent oftalmic; soluție 0,25-0,5% (pentru badijonarea mucoaselor).
10	Sulfat de cupru Cupri sulfas	Pulbere. Soluție 0,25-1%.	Picături oftalmice, sol. 1% pentru prelucrarea pielii.

11	Sulfat de zinc Zinci sulfas	Soluție 0,1-0,5%.	Picături oftalmice, spălătur vaginală
12	Oxid de zinc Zinci oxydum	Unguent oficial (10%).	Extern.
13	Nitrofuraz Nitrofurazolum	Pulbere. Comprimat, câte 0,02 g. Unguent 0,2%, câte 25,0 și 50,0 g. Comprimat, câte 0,1 g.	Extern, sol. apoasă 0,02% (1:5000). Extern. Câte 1 comprimat de 4-5 ori pe zi (după mese).
14	Verde de brilliant Viride nitens	Flacoane, sol. alcoolică 1% și 2% câte 10 ml și 15 ml.	Pentru prelucrarea pielii
15	Alcool etilic Spiritus aethylicus	70% - 96%.	Pentru prelucrarea pielii și instrumentelor
16	Etoniu Aethonium	Soluție 0,02%-1%. Unguent 0,5-2%. Pastă 7%. Soluție 0,1%.	Pentru prelucrarea plăgilor, ulcerelor, afectărilor iradiante ale pielii. Pentru plombarea cănelor dentare
17	Sebidina Sebidinum	Comprimat oficinal.	Câte 1 comprimat fiecare 3 ore (până la resorbția deplină din cavitatea bucală)
18	Eludiu Eludrium	Flacoane, câte 90 ml	Clături bucale 2-3 ori pe zi (2-4 lingurițe la ½ pahar de apă)
19	Pavidon-iod Pavidon-iodum	Flacoane, sol. 5%, 7,5%, 10% câte 30 ml, 45 ml, 100 ml, 500 ml, 1000 ml, și 5000 ml. Unguent 5% și 10%. Flacoane, sol. 1% câte 50 ml și 100 ml Supozitoare (comprimat), câte 0,2 g. Aerosol dozat, câte 30 ml și 45 ml. Flacoane, câte 100 ml	Pentru prelucrarea câmpului operator, plăgilor În strat subțire pe suprafața afectată de 3 ori pe zi. Clături (gargarisme) bucale. Intravaginal, o dată pe zi (înainte de somn). Câte 2-3 pufuri în cavitatea bucală de 3-4 ori pe zi (după mese) Clături bucale, de 3-4 ori pe zi (soluție 1:20 - 1:40).

20.	Acid boric Acidum boricum (azi se utilizează foarte rar și în multe țări a fost scos din uz)	Flacoane, sol. alcoolică 0,5%, 1%, 2% și 3% câte 10 ml și 25 ml Linguent 5%, câte 15,0 și 25,0 g.	Picături auriculare (câte 3-5 picături de 2-3 ori pe zi). Extern (pe partea pilooasă a capului câte 10,0-25,0) pe 20-30 min (în pediculoză).
21	Aldehidă formică Formaldehydum	Flacoane, sol. 10% câte 100 ml	Solupe 2-5% (pentru dezinfecția mânușilor chirurgicale și instrumentarului), sol. 10% (pentru dezinfecția spulei, periiilor de păr); sol. 0,05-0,1% (pentru spălături vaginale)
22	Metenamină Methenaminum	Comprimat, câte 0,5 g Fiole, sol. 40% câte 5 ml și 10 ml.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi (pe stomacul gol). Intravenos, câte 5-10 ml.
23	Colargol Collargolum	Pulbere.	Soluție 0,2- % (pentru spălătura plăgilor); soluție 1-2% (pentru spălătura cavităților), soluție 2-5% (picături oftalmice).
24	Hexalis Hexalysum	Comprimat oficial.	Câte 1 comprimat de 6-8 ori pe zi (pentru supt, fără a fi mestecate)
25	Albastru de metilen Methylenum coeruleum	Pulbere.	Soluție alcoolică 1-3% (extern), soluție apoasă 0,02% (spălătura vezicii urinare).
26.	Lactat de etacridină Ethacridini lactas	Pulbere.	Soluție 0,05-2% (extern pentru spălături, spălături vaginale); pudră 2,5%; unguent 1-3%; pastă 5-10%.
27	Cengel Cengelum	Flacoane solupe câte 400 ml	Pentru prelucrarea mâinilor înainte de operație
28.	„Mundisol” gel	Gel oficial, câte 8,0 g.	De aplicat pe porțiunile afectate ale mucoasei bucale.
29	„Pansoral” Pansoralum	Gel oficial, câte 12,0 g	De aplicat pe porțiunile lezate ale mucoasei bucale
30.	„Parodium”	Gel, câte 80 ml.	Pentru utilizare locală în stomatologie.

31	Miramistină Miramistinum	Flacoane, sol. 0,01% câte 100 ml și 500 ml. Luguent, câte 15,0, 20,0, 30,0 și 100,0 g.	Local (prelucrarea p.ăg.lor, profilaxia bolilor venerice, spălături, gargarisme) Conform instrucțiuni.
32	„Fitosept”	Comprimate oficinale.	Câte 1 comprimat de 4-6 ori pe zi (de supt).
33	Hipoclorit de sodiu Hypochloriti sodium	Flacoane, soluție oficială câte 125 ml, 250 ml, 500 ml și 1000 ml.	Pentru spălături, irigații, prelucrarea pielii, mucoase, or, plăgilor

CHIMIOTERAPICELE

Descoperirea și elaborarea ulterioară a multiplicilor remedii chimioterapice este una din cele mai mari realizări a medicinei secolului XX. Inițiator al chimioterapiei contemporane pe bună dreptate se consideră excelentul medic și chimist german Paul Ehrlich, care și-a consacrat viața căutării remedioare pentru tratamentul bolilor infecțioase. Plecând de la observația legării selective de către parazit a unor coloranți, el în anul 1891 pentru prima dată a propus spre utilizare albastrul de metilen în tratamentul malariei. Rezultatele practice ale acestei propuneri au fost destul de modeste. Însă Ehrlich a continuat căutarea altor medicamente. Ideea lui a fost aceeași: Structura de bază a medicamentului se va lega selectiv de microorganism, iar o grupare toxicoforă va determina efectul antimicrobian. Ehrlich a reușit să obțină preparate care s-ar acumula selectiv și s-ar lega în celula microbiană și ar distruge-o puțin influențând asupra funcției microorganismului. Cu acest scop el a folosit compuși arsenului. Majoritatea s-a dovedit a fi foarte toxice și numai în anul 1907 după căutări îndelungate a reușit să obțină primul remediu superior efectiv (salvarsan) pentru tratamentul sifilisului larg răspândit în acea perioadă. Limitarea etapă în dezvoltarea chimioterapiei a fost crearea preparatelor antibacteriene. În anul 1935 G. Domagă a stabilit acțiunea antibacteriană a primei sulfamide: proniazilul roșu în infecția streptococică experimentală.

Un triumf veritabil al atins chimioterapia după descoperirea primului antibiotic de către A. Fleming (anul 1929) - penicilină, care în stare pură a fost obținut de F. B. Chain și H. W. Florey în anul 1940. Descoperirea penicilinei a fost un fapt epocal și a deschis era antibioticelor. Alături de A. Fleming cât și F. B. Chain și H. W. Florey au primit pentru realizările lor Premiul Nobel pentru medicină. În anul 1944 a fost descoperită streptomikina, extrasă din *Streptomyces griseus*, care este reprezentantul primului al aminoglicozidelor (S. A. Waksman). În următorii ani au fost obținute sute de antibiotice, iar pe baza unor dintre ele - preparate semisintetice superior eficiente. Elaborarea remedioare chimioterapice naturale și sintetice este în curs de desfășurare și în prezent.

Remediile chimioterapice sunt destinate pentru inhibarea activității vitale a agenților patogeni în organismul uman, de aceea ele trebuie să intre în contact direct cu microorganismul, viermele și alți paraziți. De aici o importanță deosebită capătă distribuția preparatelor chimioterapice în organism (farmacocinetica lor).

Principiile de bază ale chimioterapiei raționale se prezintă în felul următor:

1. Cercetarea minuțioasă și de laborator a bolnavului cu scopul stabilirii diagnosticului bacteriologic (parazitologic) precis și sensibilității germenului patogen la preparate, numai în baza acestuia este posibilă alegerea optimă a remedioare curative.

2. Inceputul timpului al tratamentului până când cantitatea de germeni patogeni în organism este relativ mică și încă nu s-au dezvoltat modificări distructive în organe, nu s-a modificat considerabil imunitatea și alte funcții.
3. Alegerea corectă a căilor de administrare a preparatelor și formelor farmaceutice respective cu scopul asigurării contactului mai bun al remediei chimioterapice cu germele patogen.
4. Creșterea și menținerea concentrației eficiente a remediei chimioterapice în organism (dozele optime și ritmul administrării). În neîndeplinirea acestei condiții nu numai se înrăutățesc rezultatele tratamentului, dar mai ușor se dezvoltă rezistența medicamentoasă a microorganismelor.
5. Determinarea corectă a duratei tratamentului luând în considerație că învinovățirea clinică are loc multă vreme înainte de cele bacteriologice.
6. Determinarea oportună a condițiilor de încetare a utilizării remediei chimioterapice: învinovățire, absența efectului pozitiv, evoluția rezistenței germinilor patogeni în procesul tratamentului, de asemenea, dezvoltarea complicațiilor care împiedică folosirea de mai departe a preparatului.
7. Utilizarea concomitentă cu remedii chimioterapice a tuturor măsurilor de susținere a forțelor de protecție ale macroorganismului (alimentație rațională, vitamine, corecția stării hidroelectrolitice și acidobazice, circulației, funcției hepatice și renale etc.). deoarece chimioterapicele de regulă manifestă acțiune parazitostatică, facilitând vindecarea definitivă a organismului asupra infecției (chiar și în cazul în care unele bactericide nu își germeni sunt la fel de accesibili pentru preparat) și eficacitatea tratamentului în multe cazuri este determinată de starea forțelor de protecție a organismului (formarea de anticorpi, nivelul fagocitozei, producția de interferon etc.). În cazuri necesare chimioterapia se combină cu intervenții chirurgicale, administrarea de vaccinuri și seruri, remedii antiinflamatoare, imunomodulatoare etc.

Remediile chimioterapice se clasifică în dependență de germeni patogeni asupra cărora acționează, de asemenea, după structura chimică a preparatelor. Se evidențiază următoarele grupe de substanțe chimioterapice:

1. *Chimioterapice antibacteriene:*

Antibioticele

Preparatele sintetice (sulamidele, derivații imidazoliului, nitrofuranului, oxichinolinei, chinolonei, chinolonele și fluorchinolonele).

Remediile antituberculoase

2. *Chimioterapice antimicotice.*

3. *Chimioterapice antivirale.*

4. *Chimioterapice antiprotazoarice*

Preparate antimalarice

Remediile utilizate în tratamentul lambliozei, amebiozei, toxoplasmozei, trichomonazei, balantidiozei, leishmaniozei

5. *Remediile antihelmintice.*

6. *Chimioterapice antituberculoase.*

Capitolul XVII. ANTIBIOTICELE

Antibioticele sunt substanțe preponderent de origine *microbiană*, analogii lor *sintetici* și *semisintetici*, capabile să inhibe selectiv vitalitatea microorganismelor sensibile la ele.

Descoperirea antibioticelor este una din cele mai mari realizări ale științei contemporane. Actualmente diferiți reprezentanți ai grupei se folosesc în medicină în calitate de remedii antimicrobiene, iar altele - în chimioterapia tumorilor și pentru inhibarea imunogenezei (transplant de organe). Numărul de antibiotice studiate depășește 5500 și permanent crește, însă în practica medicală se utilizează circa 80 de preparate și o multitudine de forme farmaceutice pe baza lor. Necesitatea elaborării preparatelor noi ale acestui șir este condiționată, în primul rând, de evoluția rezistenței microorganismelor la antibioticele existente.

Majoritatea antibioticelor sunt produse ale activității vitale a microorganismelor: ciupercile actinomicete (aminociclitole, tetracicline, eritromicină și multe altele), muceganuri (peniciline, cefalosporine), bacterii (polimixine, bacitracină). În ultimele decenii au obținut răspândire largă antibioticele semisintetice, când în nucleul principal al preparatului, obținut pe cale biologică din lichidul cultural al producătorului, respectiv se încorporează artificial diferiți radicali. Astfel se obțin substanțe noi, care diferă de antibioticele naturale atât după structura chimică, cât și după proprietățile farmacologice (penicilinele, cefalosporinele, rifamicinele, aminoglicozidele semisintetice). În fine, reieșind din structura antibioticelor cunoscute, s-a reușit de a crea un șir de antibiotice noi, cu proprietăți foarte utile.

Clasificarea antibioticelor după structura chimică

I. Antibioticele beta-lactamice:

- Beticele:

a) Peniciline (penami):

- *biosintetice*: benzilpenicilină (Penicilina G[®]), fenoximetilpenicilină (penicilina V), procainapenicilină, benzatimbenzilpenicilină, feneticilină.
- *semisintetice*
 - *izoxazolilpeniciline* (antistafilococice): oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, nafcilină.
 - *aminopeniciline* (cu spectru largit): ampicilină, amoxicilină, bampicilină, pivampicilină, epicilină, talampicilină, metampicilină etc.
 - *carboxipeniciline*: carbenicilină, ticarcilină, carindacilină, carfecilină.
 - *ureidopeniciline*: mezlocilină, azlocilină, piperacilină.

b) Cefalosporine (cefeme):

Calea de administrare	Generația			
	I	II	III	IV
Parenterale	Cefalotină Cefaloridină Cefalexină Cefapirină Cefadroxil Cefradină Cefazolină	Cefamandol Cefaclor Cefoxitină Cefotetan Cefuroxim	Cefpiramid Cefoperazon Cefotaxim Ceftazidim Cefuzoxim Ceftriaxon Cefodizim Cefixim Cefpodox m Cefibutem	Cefp.rom Cefepim
Perorale	Cefalexină Cefadroxil Cefradină	Cefamandol Cefaclor Cefuroxim axetil	Cefibuten Cefixim Cefpodox m- proxi, Cefatamet-p.rox...	

Preparate combinate: Su perazon[®] (compozența: cefoperazon și sulbactam)

- Peneme: rifampem
- Carbapeneme: imipenem + cilastatină, mezopenem, biapenem.
- Carbacefemi: loracarbef
- Asocieri de β -lactamine cu inhibitori de β -lactamaze: amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin[®], Amoxiclav[®]), ampicilină + sulbactam (Unasyn[®], Sultamicem[®]), ticarcilină + acid clavulanic (Timentin[®]), tazobactam + acid clavulanic (Tazocin[®])

Monociclice:

- Monobactam: aztreonam, carumonam, trigemonam

II. Aminoglicozide:

- a) *generația I*: streptomycină, kanamicină, spectinomycină, neomicină, paromomicină.
- b) *generația II*: gentamicină, tobramicină, sisomicină.
- c) *generația III*: amikacină, netilmicină, dibekacină, fortimicină.
- d) *generația IV*: isopamicină.
(generația III și IV semisintetice).

III. Macrolide:

- a) *generația I*: eritromicină, spiramicină, josamicină, oleandomicină.
- b) *generația II*: rox tromicină, diritromicină, azitromicină, claritromicină, telitromicină, midecamicină, fluritromicină.

IV. Lincosamide: lincomicină, clindamicină.

V Sinergistine: pristnamicină, virginamicină.

VI. Tetraciclina

- a) *naturale (generația I)*: tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina
- b) *semisintetice (generația II)*: doxiciclina, metaciclina, minociclina.

VII. Amfenicoli: cloramfenicol hemisuccinat.

VIII. Polipeptide ciclice (polimixine): polimixină M sau lat. polimixină B

IX. Glicopeptide: vancomină, teicoplanină, ristomicină

X. Streptogramine: quinupristina, dalbapristina (Synercid[®])

XI. Lipopeptide: daptomicina.

XII. Derivați acizului fusidic: fusidină

XIII. Anamiceine: rifampicină, rifabutină, rifamicină, rifaximină.

XIV. Tribactami: sanfetrinem

XV. Diverse antibiotice: fusazungină, fusidomina, bacitracină, mupirocină, capreomicină, cicloserină.

Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune

Mecanismul acțiunii antibioticelor este diferit însă grație accesibilității bune a obiectului de analiză (bacteriei) este studiat foarte detaliat. Conform acestui parametru antibioticele cu diferență structurală și mod de acțiune se împart în patru grupe:

I grupă Antibioticele care inhibă sinteza peretelui bacterian (beta-lactamice, glicopeptide, cikinice, vancomină, bacitracină, antifungice imidazolic). Peretele celular la bacterii are o structură dură ce determină forma germenului și asigură protecție sigură de distrucție (impune la celulele umane și cel. ale organismelor superioare). Inhibarea sintezei peretelui rapid duce la moartea germenului.

II grupă Antibioticele care modifică permeabilitatea sau lezează membrana celulară (polimixine, antifungice polienice (nistatina, amfotericina B). Preparatele acestui grup prin încălzierea și reorganizarea structurii membranei citoplasmatică duc la creșterea și modifică permeabilitatea ei. Celula microbiană pierde rapid conținutul substanțelor cu greutate moleculară mică, macromoleculare și este distrusă.

III grupă Antibioticele care produc afectarea funcției subunităților ribozomale 30 S și 50 S cu inhibarea reversibilă a sintezei proteinelor (macrolide, tetracicline, cloramfenicol, clindamycină). Legarea de subunitatea ribozomală 30 S cu perturbarea sintezei proteinelor și eventual moartea celulară (aminoxicolide). Înoparea sintezei proteinelor duce la inhibarea creșterii și multiplicării bacteriei.

IV grupă Antibioticele care afectează metabolismul acizilor nucleici fie prin inhibarea ARN și limerazei ADN-dependente (rifampicină), fie prin inhibarea grazei (chinolonele).

Acțiunea antimicrobiană poate fi de tip bactericid sau bacteriostat.

Acțiunea bactericidă se realizează prin moartea letală reversibilă, în proporție de aproape 100% a organismului microbian. Ea poate fi la rândul ei de două feluri: acțiune bactericidă absolută (când germeii sunt influențați pe toată durata ciclului celular, deci și în repaus, ca în cazul polimixinelor sau acțiune dependentă-bactericidă (când medicamentul acționează numai în faza de multiplicare celulară ca în cazul beta-lactamelor).

Antibioticele din grupele I și II din mecanismul de acțiune precedă acțiunea bactericidă. Alături de acestea aminoglicozidele și în unele cazuri (în doze mari) cloramfenicol și rifampicină.

Acțiunea bacteriostatică constă în inhibarea mult puțini germenelor care ulterior pot fi omorâți prin intervenirea mecanismelor de apărare ale organismului.

Această clasă care, în antibiotice bactericide și bacteriostatice, este relativă nu absolută. Practic unele antibiotice la o concentrație mai mică este bacteriostatic. De asemenea, un antibiotic bacteriostatic poate avea un efect bactericid pentru anumite populații microbiene (exemplu, cloramfenicolul poate omori meningococii) iar altele antibiotice, cum ar fi eritromicina, sunt diferite de inclus într-o anumită grupă, efectul bactericid sau bacteriostatic fiind în funcție de doză și de microb.

În principiu, un antibiotic este clasificat bactericid sau bacteriostatic, în funcție de efectul pe care îl are la dozele obișnuite folosite în terapie. În practica medicală se izolează microbul care produce boala și pentru antibioticul vizat, se determină concentrația minimă bactericidă (CMB) care reprezintă concentrația cea mai mică de medicament care omorâă microorganismul ca și concentrația minimă inhibitoare (CMI) care este concentrația cea mai mică de substanță, care inhibă multiplicarea germinului.

Raportul dintre aceste două valori (CMB/CMI) reprezintă toleranța microbului respectiv la antibioticul cercetat. Toleranța depinde, în primul rând, de tipul antibioticului față de antibioticele bactericide microbi au o toleranță mică ($CMB \rightarrow CMI$), față de cele bacteriostatice are toleranță mare ($CMB \rightarrow CMI$). Dar toleranța depinde și de tipul microbului. Spre exemplu, stafilococi au o toleranță mare chiar față de unele antibiotice bactericide (penicilina etc). Anume după valoarea CMI se judecă despre sensibilitatea microbului la diferite antibiotice. CMI la unele antibiotice este aproape de CMB (beta lactamicele) - tulpinile de bacterii superioare sensibile se lăzează de către ele, iar la cele cu sensibilitate medie se inhibă numai creșterea. CMI la altele antibiotice de multe ori depășesc CMI (exemplu, la macrolide de 4-20 ori) și în practică, întotdeauna în concentrații realizabile manifestă acțiune bacteriostatică. Aceste diferențe au importanță indiscutabilă pentru clinică.

De asemenea, de menționat că efectul antibacterian al unor antibiotice se păstrează numai la existența permanentă a concentrației bactericide în sânge (peniciline cefalosporine). În cazul altor antibiotice, efectul antibacterian se menține încă 2-3 ore și mai mult după el minarea medicamentului din plasmă (efect post-antibiotic) (tetracilinele, macrolidele, rifampicina).

În prezent există un arsenal important de chimioterapice active asupra tuturor tipurilor de bacterii. Totuși, acestea s-au adaptat la acțiunea antimicrobiene prin dezvoltarea **rezistenței**. La este o consecință inevitabilă a folosirii terapiei antimicrobiene, mai ales că aceasta nu se face întotdeauna judicioasă.

Microorganismele patogene pot prezenta, în primul rând, **rezistența naturală** a microbului la chimioterapice antibacteriene. Anumite specii microbiene nu au fost niciodată sensibile la anumite antibiotice. Astfel, spre exemplu, penicilinele n-au fost niciodată active față de micoplasme, pentru că acești microbi nu au perete celular și deci lipsește toată substratul de acțiune al penicilinelor. Rezistența naturală rezultă din însăși specificitatea de acțiune a antibioticelor.

Alt tip de rezistență la antibiotice este **rezistența dobândită**. Ea apare pe parcursul folosirii antibioticelor. Uneori această rezistență este foarte importantă. Poate

cel mai spectaculos exemplu este cel al stafilococilor auri care inițial erau foarte sensibili la penicilina G (benzilpenicilina), iar astăzi 90% din cazuri sunt rezistenți. *Rezistența dobândită* se instalează cel mai des ca urmare a unor tratamente necorespunzătoare, prin unul din următoarele modificări genetice:

- *Mutații cromozomiale*, survenite spontan, ce duc la selecționarea mutațiilor rezistenți, prin afectarea selectivă a germenilor sensibili. Rezistența dobândită prin mutații cromozomiale se poate instala în două moduri: *brusc* (într-un singur pas), fiind independentă de concentrația chimioterapicului (ex. cea pentru streptomycină, rifampicină, eritromicină) sau *lent* (în mai mulți pași), prin mutații succesive, selecționarea variantelor cu rezistență crescută depinzând de concentrația chimioterapicului (ex. cea pentru unele beta-lactamine: peniciline, cloramfenicol, sulfamide). Este necesar un număr mic de mutații, deci un interval relativ scurt de timp, până la instalarea rezistenței în cazul unor cefalosporine, a tetraciclinelor sau aminoglicozidelor.

- *Prin plasmide* – elemente genetice extracromozomiale constituite din ADN și localizate în citoplasmă. Ele pot conține fie factor R-determinant al rezistenței, fie numai factor RTF de transfer al rezistenței, fie ambele categorii de factori. Transmiterea plasmidică se poate face prin *conjugare* – prin intermediul bacteriofagilor, *transformare* – transfer direct de ADN sau *transpoziție* – transfer interplasmidic. Rezistența plasmidică a fost descrisă pentru peniciline, cefalosporine, eritromicină, lincomicină, aminoglicozide, tetracicline, cloramfenicol, sulfamide și trimetoprim. Ea poate avea caracter încrucișat față de chimioterapice neînrudite chimic – (*multi-rezistență*).

- *Principalele mecanisme biochimice prin care se dezvoltă rezistența bacteriana la antibiotice sunt următoarele:*

- *Prin inactivarea antibioticului de către enzime produse de bacteriile rezistente* – ex. penicilinele și cefalosporinele sunt inactivate de beta-lactamaze mediate plasmidic pentru stafilococi sau cromozomial pentru bacili gram-negativi.

- *Modificarea permeabilității și transportului membranelor al antibioticului la nivelul celulei bacteriene cu împiedicarea consecutivă a distribuției acestuia la locul acțiunii.* Așa s-ar instala rezistența unor tulpini de gonococ la penicilină, cloramfenicol, tetraciclină, streptomycină.

- *Alterarea locului unde acționează chimioterapicele* – ex., în cazul streptomicinei, schimbarea structurii receptorului pentru antibiotic de la nivelul subunității ribozomale 30S.

- *Pompe de eflox*

- *Modificarea sensibilității enzimelor bacteriene la antibiotice*

Apariția rezistenței bacteriene face ca tratamentul să nu mai poată fi continuat și este una din cauzele frecvente generatoare de infecții intraspitalicești.

Scăderea riscului apariției rezistenței bacteriene se poate face prin:

- prescrierea antibioticelor și chimioterapicelor numai cu indicații precise,

- alegerea, în măsura posibilului, a antibioticului și chimioterapicului pe baza antibiogramelor,

- evitarea utilizării chimioterapicelor antimicrobiene la care rezistența se instalează și se dezvoltă rapid,

- realizarea unor doze de atac eficiente la nivelul focarului infecțios,
- asigurarea unor doze de întreținere suficiente pentru menținerea unor concentrații eficiente în plasmă și în focarul infecțios
- administrarea antibioticelor și chimioterapicelor la intervale de timp corespunzătoare caracteristicilor farmacocinetice ale fiecărui medicament,
- asigurarea unei durate suficiente a tratamentului
- potențarea, atunci când este posibil, a efectului antibioticelor și chimioterapicelor prin asocierea între ele sau cu alte medicamente

Problema apariției rezistenței bacteriene este astăzi de mare importanță și în practica stomatologică. Se apreciază, că 10-41% din streptococi orali au devenit rezistenți la penicilina G, iar 5-17% dintre aceștia sunt rezistenți și la amoxicilină. De asemenea, unii streptococi orali sunt rezistenți și la macrolide - în principal la eritromicină. S-a semnalat apariția bacteriilor orale cu rezistență multiplă: tulpini de pneumococi, haemofili, neisserii, stafilococi etc.

Utilizarea clinică a chimioterapicelor trebuie făcută cu multă atenție ținând cont de natura infecției, specificul bolnavului și riscurile posibilelor reacții secundare. Alegerea rațională a chimioterapicului se face pe baza antibiogramelor, dar există și urgențe când tratamentul trebuie început imediat, situație în care sunt de preferat chimioterapicele cu spectru larg de acțiune. Răspunsul a tratament trebuie evaluat atât clinic cât și bacteriologic.

În ceea ce privește utilizarea chimioterapicelor antimicrobiene în practica stomatologică trebuie de menționat, că în cavitatea bucală există o microfloră abundentă și caracteristică care coexistă de obicei în armonie cu gazda.

Componentele acestei flore pot deveni patogeni oportuniști când habitatul lor este tulburat (prin tratament cu antibiotice, ingestie de carbohidrați în exces, modificarea integrității sistemelor de apărare ale gazdei), când se găesc în zone ce nu le sunt în mod normal accesibile (după extracții dentare sau alte traume) sau când pătrund în fluxul sanguin și sunt transportate la alte organe.

La majoritatea indivizilor se produce la un moment dat un dezechilibru în flora bacteriană bucală. Cauzele cele mai frecvente sunt carile dentare și bolile parodontale.

Cavitatea bucală, ca habitat pentru microorganisme, are patru caracteristici ce o deosebesc de alte organe și anume: *dinții, suprafețele mucoase specializate: salivă și lichidul cervical*.

Dinții sunt structuri dure care nu se descuamează și permit astfel acumularea unui număr imens de microorganisme: mai ales bacterii și produsele lor extracelulare. Această acumulare formează *placa bacteriană*.

Suprafețele mucoase specializate sunt reprezentate prin *papilele gustative*, care permit acumularea microorganismelor și *mucoasa linguală* care are un potențial redox scăzut permițând astfel dezvoltarea îndelungată a bacteriilor gram-negative anaerobe implicate în etiologia bolii parodontale.

Salivă și lichidul cervical pot elimina mecanic prin spălare microorganismele slab atașate. Ele conțin factori antimicrobieni dar și substanțe nutritive pentru microorganisme.

Microflora bucală mai este influențată și de alimente (excesul de carbohidrați duce la scăderea pH-ului local cu creșterea consecutivă a numărului de microorganisme cariogene) ca și de factori antimicrobieni exogeni (antibiotice administrate oral, substanțe antiseptice conținute în pastele de dinți, apele de gură etc.).

Precum flora bacteriană bucală face parte din mecanismele de apărare ale organismului, folosirea inadecvată a chimioterapicelor antimicrobiene duce la distrugerea integrității acestora.

În *medicina dentară* antibioticele se utilizează pentru tratamentul infecțiilor acute (parodontită apicală acută, abces apical acut, pericoronită acută, gingivită ulcerativă acută, abces parodontal lateral, infecții acute ale fasciilor) asociate tratamentului mecanic și chirurgical, infecțiilor cronice (boală parodontală cronică, parodontite refractare, parodontită rapid progresivă, lues bucal, FHC bucal), profilactic (pentru prevenirea endocarditei bacteriene la pacienți cu risc supuși unor manevre stomatologice, la cei cu traumatisme craniofaciale în intervenții chirurgicale majore, în orice intervenție stomatologică la bolnavii imunodeprimați sau după radioterapie mandibulară).

Chimioterapicele antimicrobiene determină relativ frecvent reacții adverse, ceea ce, alături de larga lor utilizare, face ca medicamentele de acest tip să fie o cauză importantă de patologie iatrogenă.

Reacțiile toxice se datoresc faptului că unele chimioterapice sau metabolizii ai acestora au, în condiții de supradozare relativă sau absolută, potențial toxic special pentru anumite țesuturi sau organe. Astfel, streptomikina și aminoglicozidele în general au toxicitate pentru nervul vestibulo-cochlear, gentamicina și kanamicina sunt și nefrot toxice, entromikina (în special sub formă de estolat) și tetraciclina sunt hepatotoxice, cloramfenicolul are toxicitate mare atât față de măduva hematopoietică etc. Cunoașterea toxicității antibioticelor și chimioterapicelor este necesară pentru evitarea prescrierii lor la bolnavii ce prezintă afecțiuni în sfera de toxicitate a medicamentelor respective, ca și pentru evitarea asocierii a două sau mai multor chimioterapice cu același tropism toxic.

Reacțiile alergice induse de chimioterapicele antimicrobiene sunt numeroase reprezentând după diverse statistici până la 10-20% din totalul reacțiilor alergice medicamentuoase. Posibile pentru toate chimioterapicele, ele sunt îndemneți frecvente pentru peniciline și cindamicină și relativ frecvente pentru streptomikina, cefalosporine, sulfamide, acid natriu etc. unele chimioterapice antituberculoase. Aplicarea locală a acestor medicamente favorizează reacțiile de tip alergic. Manifestarea clinică a reacțiilor alergice induse de chimioterapicele antimicrobiene poate îmbrăca oricare din cele patru tipuri clasice de reacții alergice.

Reacțiile adverse de natură bacteriologică sau biologică se pot manifesta prin:

- *selectarea germinilor rezistenți* cu agravarea tabloului clinic precum și cu posibilitatea unor suprainfecții endogene (cu bacterii rezistente, inițial nepatogene, de la nivelul intestinului, pielii, mucoaselor) sau exogene;

- *aparitia fenomenelor de disbioză*, deosebi după administrarea orală a chimioterapicelor antibacteriene;

- *bacteriemia masivă*, în cazul unor germeni producători de endotoxine, cu

e. berarea acestora și incluzândrea tabloului clinic unei stări de șoc-culaps. Acest ultim tip de reacție denumită *reacția Heberheimer* poate apărea în cursul tratamentului cu penicilină al luei u sau al tratamentului cu cloramfenicol al febrei tifoid. Evitarea unor doze mici la începutul tratamentului poate preveni apariția acestui tip de reacție.

Riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la bătrâni, diabetici, în prezența unor afecțiuni cronice. Evoluția chimioterapiceilor antimicrobieni în timpul marii impune prudență deoarece pot fi toxice pentru mamă și teratogene pentru făt. Astfel, tetraciclina este contraindicată în timpul sarcinii și la nou-născut deoarece pot fi hepatotoxice pentru mamă, iar la copil pot interfera creșterea rinichilor și pot produce colorarea dinților. Streptomina are efect ototoxic asupra auzului, cloramfenicolul poate afecta măduva hematogenă a mamei și poate produce la nou-născut sindromul cenusiu. Sulfamidele trebuie evitate în primul trimestru al sarcinii deoarece sunt potențial teratogene.

În starea reacțiilor adverse generale prezentate, chimoterapiile antimicrobiene pot produce și numeroase *reacții adverse locale* la nivelul cavitații bucale. Trebuie reținute discurțiile dentare induse de tetraciclina (tetraciclina clasică influențează asupra dinților în dezvoltare și mineral na la adult), candidoză bucală indusă indirect de antibioticele cu spectru larg *eritem multiform* (*Sindrom Stevens Johnson*) produs uneori de clindamicină, peniciline, tetraciclina, sulfamide, *anginele* indus uneori de peniciline, *pigmentarea marfisei bucale* de către minociclina, *reacții la hemide* după streptomina sau tetraciclina, *reacții la ureche* induse de peniciline, streptomina, tetraciclina, sulfamide, izoniazidă, *tumefierea glandelor salivare* după sulfamide sau nitrofurantoină, *zahăruri de gât* după lincomicina, nitrofurantoină, metronidazol, griseofulvină, *parestezii trigeminale* după streptomina, nitrofurantoină, acid nalidixic, *reacții pemfigice* după rifampicină.

În utilizarea clinică atunci când este necesară antibioterapia, este de preferat *monoterapia*, adică utilizarea purtând a unui singur anti-biotic cu spectru cât mai îngust, dar care să cuprindă în spectrul u de activitate microorganismul considerat sau să vedet responsabil de infecția în cauză. Se ia totuși în considerare ca antibioticul să difuzeze și să realizeze concentrații active în focusul infecțios, să aibă toxicitate redusă și toleranță cât mai bună. În situații speciale sunt permise însă și *amixieri de antibiotice*. Acestea sunt indicate pentru:

- realizarea unui tratament în lal cu spectru larg de acțiune în infecții acute severe până la rezlarea agentului patogen;
- tratamentul infecțiilor severe cu etiologie mixtă;
- obținerea unei cxi bactericide pentru sterilizarea focarelor greu accesibile și împiedicarea selecției de germeni rezistenți;
- vindecarea și evitarea în lal transmisele grave sau cronice sau cu potențial de cronicizare;
- prevenirea candidozelor postantibiotice;
- profilaxia infecțiilor la bolnavi cu factori de risc sau imunodeprimați.

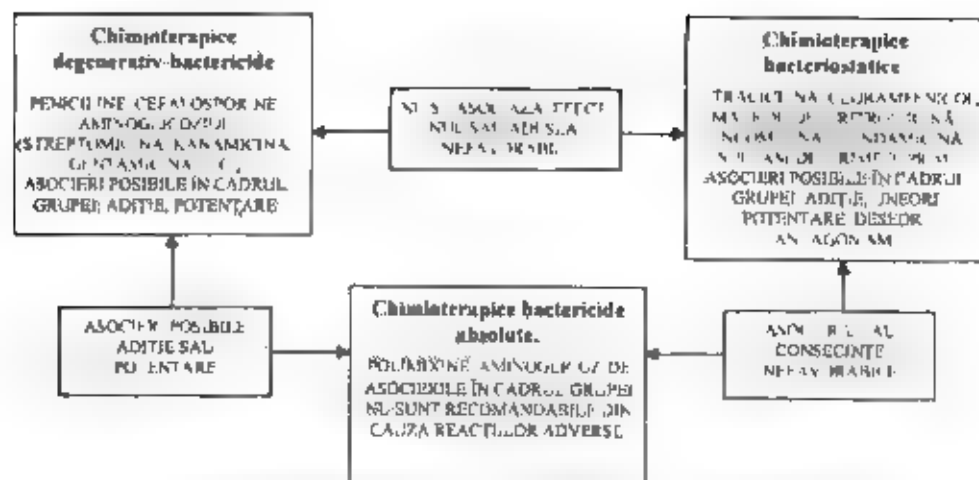


Fig. 21. *Posibilități de asociere a unor chimioterapice antibacteriene* (după Otten H., citat de V. Stroescu, 1998)

Asocierea antibioticelor se poate face cu respectarea următoarelor reguli (fig. 21):

- Se pot asocia între ele două antibiotice bactericide, dacă se realizează un efect sinergie bactericid. Astfel, este clasică și dovedită sinergia efectului bactericid al asocierii *beta-lactamină* (activă în perioada de multiplicare celulară) cu *aminoglicozid* (activ pe toată durata ciclului celular). Nu se pot asocia însă mai multe aminoglicozide sau mai multe polipeptide datorită toxicității asemănătoare care se poate suma.

- Nu trebuie folosite asocieri antagoniste. Astfel, nu trebuie asociate *beta-lactamine* (bactericide) cu antibiotice cu spectru larg, tetraciclină sau cloramfenicol, care prin efectul lor bacteriostatic stopază multiplicarea germenilor, anulând acțiunea bactericidă a *beta-lactaminelor*. Acțiunea aminoglicozidelor (realizată pe toată durata ciclului celular, deci și în perioada de atență) nu este afectată, însă, de efectul bacteriostatic al antibioticelor cu spectru larg.

- Nu trebuie asociate două antibiotice cu spectru larg, întrucât nu rezultă nici un beneficiu, în schimb crește marcat riscul apariției unor disbioze grave, cu *Candida* sau cu *Stafilococcus penicilinazo-secretor*.

Există și asocieri de antibiotice omologate terapeutic, antibiotele asociate fiind introduse în aceeași formă farmaceutică, de ex. Augmentin[®] (amoxicilină + acid clavulanic), Cotrimoxazol[®] (trimetoprim + sulfametoxazol) etc.

17.1. Antibioticele beta-lactamice

Antibioticele beta-lactamice cuprind penicilinele, cefalosporinele, penemii, carbapenemi, carbacefemi și monobactami, antibiotice care *inhibă biosinteza peretelui bacterian* interferând diferite etape ale formării unui polimer glicopeptidic din structura acestuia. Consecutiv, microorganismele al căror mediu intracelular este intens hipertonic, nu mai pot face față variațiilor de osmolaritate ale mediului ambiant, rezultând liza și moartea celulară. Antibioticele care acționează asupra peretelui

celulei bacteriene sunt active numai în timpul diviziunii atunci când se formează porțiuni noi de perete acțiunea lor fiind *degenerativă* - *holocetică*

17.1.1 Penicilinele

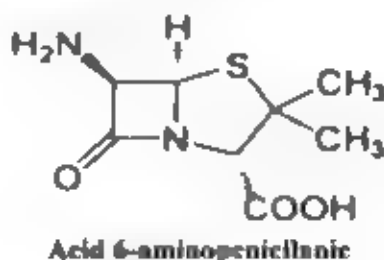
Penicilinele au ca structură de bază nucleul β -aminopenicilanic (β -lactam), la care sunt legați diverși radicali

Aceste antimicrobiene se leagă de un receptor numit proteina de legare a penicilinei (PBP *penicilin binding peniciline*) din membrana citoplasmatică a bacteriei, împiedicând formarea peretelui celular bacterian ca urmare a inhibării procesului de consolidare a polimerului peptidoglicanic în perioada de proliferare a microorganismelor. Importanța structurală a peretelui bacterian este polimerul peptidoglicanic format dintr-un lanț de unități N -acetilglucosamină acid N -acetilmuramic având atașate perpendicular lanțuri de pentapeptidă pentaglicină. În condiții obișnuite se realizează o legătură transversală între glicina terminată a pentaglicinei și D-alanină penultimul aminoacid al lanțului pentapeptidic ațurată. Această reacție este catalizată de o *transpeptidază membranară*. Penicilinele blochează enzima împiedicând astfel formarea unui perete bacterian solid. Într-unor se produce și distrugerea unor hidrataze bacteriene cu proprietăți lince. Peretele deficitar face microorganismele vulnerabile la variații de osmoticitate și justifică acțiunea de tip bactericid.

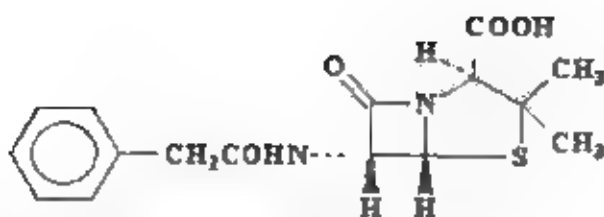
Bacterii gram-negative posedă o membrană fosfolipidică suplimentară, situată în exteriorul peretelui celular care acționează ca o barieră în calea pătrunderii penicilinei, lasând până la nivelul receptorilor specifici de pe membrana citoplasmatică, fapt ce justifică rezistența acestora la aceste antibiotice.

O serie de bacterii prezintă rezistență naturală sau pot dobândi rezistență la diferite peniciline datorită însușirii lor de a produce *β -lactamaze* respectiv *penicilinaze* ce pot desfășura legătura amidică din nucleul β -lactamic, înactivând antibioticul. *β -lactamazele* pot fi însă parțial inhibate de compuși de tipul *oxolulin* (*clavulanat*) sau *sulfactamului* substanțe care consecutiv vor împiedica desfacerea nucleului β -lactamic. Ca urmare în mediul *antibiotic*, bacteriile încorporează lichid din mediul extracelular și se dezintegrează.

Reprezentantul principal al penicinelor este penicilina G sau benzilpenicilina penicilină naturală produsă de *Penicillium notatum* și *Penicillium chrysogenum* primul antibiotic folosit terapeutic. Actualmente există peniciline obținute prin semisinteză (fig. 22).



Penicillin G
 $C_{16}H_{18}N_4O_4S$



Penicilina G

Fig. 22 Structura chimică a acidului 6-aminopenicilanic și a penicilinei G

CLASIFICAREA PENICILINELOR

1. Peniciline naturale:

- a Cu durată scurtă de acțiune: benzilpenicilină - sărurile de sodiu și potasiu (Penicilina G), fenoximetilpenicilina
- b Cu durată medie de acțiune: procainbenzilpenicilină
- c Cu durată lungă de acțiune: benzatînbenzilpenicilina

2. Peniciline de semisinteză

- 1 Antistafilococice: meticilina, oxacilina, flucloxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina
- 2 Antipseudomonas aeruginosa: carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina
- 3 Cu spectru larg: ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina, metampicilina
- 4. Antenterobacteriacee: mecilinamul

În funcție de spectrul activității antibacteriene penicilinele se clasifică în

1. **penicilinele cu spectru îngust**, care includ cocci gram-pozitivi și gram-negativi (*Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Gonococcus*, *Meningococcus*) și bacili gram-pozitivi aerobi și anaerobi (*Difterie*, *tetanic*, *cărbunos*, *spirihete*, *actinomicete*); benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, benzatînbenzilpenicilina, procainpenicilina.

2. **penicilinele rezistente la penicilinază (beta-lactamază) sau antistafilococice**, care au același spectru antimicrobian cu cele nominalizate, la care se adaugă stafilococii secretori de beta lactamază: meticilina, oxacilina, flucloxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina.

3. **penicilinele cu spectru larg sau aminopenicilinele** - au spectrul penicinei G, la care se adaugă o serie de bacili gram-negativi nesecretori de penicilinază (*H. influenzae*, unele tulpini de *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*); ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, pivampicilina, metampicilina.

4. **penicilinele antipseudomonas** - au spectru larg al aminopenicilinelor, la care se adaugă o serie de bacili gram-negativi sau enterobacteriacee (*H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Proteus mirabilis*); carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina.

5. **penicilinele cu spectru îngust, active față de Enterobacteriaceae: mecilinamul**

Farmacocinetice, penicilinele au următoarele caracteristici generale

- Disponibilitatea pentru absorbție după administrarea orală variază după cum moleculele sunt rezistente sau nu la acțiunea acidului clorhidric gastric. Există astfel peniciline acidorezistente, active în administrare orală (fenoximetilpenicilina, oxacilina, amoxicetina) și peniciline active numai în administrarea parenterală. Penicilinele active oral se absorb în special în duoden, dar absorbția intestinală este în general incompletă. Întrucât în tubul digestiv penicilinele sunt reținute în parte pe proteinele alimentare, disponibilitatea după administrare orală este mai mare în cazul administrării pe stomacul gol.

- Penicilinele se leagă în proporție variabilă de proteinele plasmatiche: oxacilina și cloxacilina mai mult, benzilpenicilina și ampicilina mai puțin.

- Penicilinele se distribuie atât în compartimentul extracelular (lichid pleural, peritoneal, pericardic, sinovial) și mai puțin în I.T.R., cât și în majoritatea tesuturilor. Prin seroasele inflamate penicilinele pătrund mai bine, realizând niveluri terapeutice.

- Majoritatea penicilinelor se elimină nemodificate, în principal renal, prin secreție tubulară și, în mică măsură, prin bilă. *Probencidul* inhibă prin mecanisme competitive secreția tubulară a penicinelor, menținând perioade mai lungi concentrații ridicate de antibiotic în organism.

Penicilinele au toxicitate mică, principalele reacții adverse fiind cele de natură alergică, ce apar la 1-10% din persoanele tratate. Antigenitatea penicinelor se datorează, deosebi unui metabolit, *penicililaminul*, care acționează ca haptenă, cuplându-se cu unele proteine, producând sensibilizarea organismului.

Alergia penicilinică poate îmbrăca manifestări clinice variate: cutanate (urticarie, eritem, rash, erupții purpurice), reacții tip „bula serului” și mai rar nefrită interstțială și chiar șoc anafilactic. Alergia produsă de peniciline are caracter necrușat între diversele medicamente aparținând acestei clase. Nu există încă teste diagnostice sigure de largă utilizare și, peste de risc pentru stabilirea hipersensibilității la peniciline. Terenul alergic, bula astmatică, dozele mari și tratamentul prelungit, cresc riscul reacțiilor adverse de tip alergic.

Penicilinele mai pot produce convulsii, reacție de tip Herxheimer, efecte iritante locale (în administrare parenterală), fenomene de dismicrobism (penicilinele cu spectru larg).

PENICILINELE CU SPECTRU ANTIMICROBIAN ÎNGUST

- **Benzilpenicilina sau penicilina G**, primul antibiotic introdus în terapie, este o penicilină naturală obținută actualmente din culturile de *Penicillium chrysogenum*.

Spectrul de activitate relativ îngust cuprinde cocci gram pozitivi, cocci gram negativi, bacili gram pozitivi, spirochete și actinomicete. Este antibioticul de elecție în infecțiile provocate de pneumococi, meningococi, streptococi aerobi și anaerobi, gonococi, ca și în tratamentul sifilisului, actinomicozelor, antraxului angine Vincent. De asemenea, poate fi utilă în infecții bucale cu manifestări sistemice sau când persoana nu poate înghiți. În stomatologie se folosește în periodontita apicală acută, abces apical acut, pericoronita acută, actinomicoză. Majoritatea tulpinilor de stahilo-

coc aurii secretoare de penicilinază ca și unele tulpini de *Stafilococcus epidermidis* sunt rezistente. În timp au devenit rezistente, prin selecționarea unor mutații penicilinazo-secretoare, unele tulpini de gonococ pneumococ, bacil difteric și baci carbunos.

Benzilpenicilina se dozează în *unități internaționale*. O unitate internațională corespunde activității a 0,6 micrograme substanță standard internațional ce împiedică dezvoltarea tulpinii Oxford de *Stafilococcus aureus* cultivat în 50 ml bulion sau produce o zonă de inhibiție de 24 mm a culturii pe geloză. Un milion de U.I. (o megaunitate) corespunde la 600 mg benzilpenicilina sodică sau potasică.

Benzilpenicilina se folosește sub formă de *sare sodică* sau *potasică*, livrată în flacoane, conținând pulbere ce se dizolvă în soluție izotonică, în momentul utilizării. Se administrează intramuscular sau intravenos, doza curentă fiind de 2-5 milioane U.I., fracționat la 2-12 ore. În cazuri grave (ex. endocardita bacteriană severă), dozele pot atinge câteva zeci de milioane U.I. administrabile în perfuzie intravenoasă.

Benzilpenicilina este *medicament* în infecții grave cu germeni sensibili: actinomicoză, antrax, gangrenă gazoasă, tetanos, infecții cu *Listeria*, difterie, infecție streptococică, meningococică, pneumococică, lues. În asociere cu streptomicina se folosește profilactic la bolnavii cu valvulopatii cărora li se efectuează extracții dentare sau alte manevre stomatologice sângerânde.

Doza uzuală este de 1 000 000 U.I. - 2 000 000 U.I. la interval de 6 ore, administrate i.m.

În meningita meningococică se administrează i.v., în perfuzie lentă în mod uzual câte 20-40 milioane U.I., fracționat la intervale de 4 ore.

Benzilpenicilina poate produce *reații adverse* comune penicilinelor, îndeosebi reacții alergice.

• *Benzatinbenzilpenicilina (Moldamin®)* și *procainpenicilina G (Eftard®)* sunt preparate tip retard. Sunt substanțe greu solubile administrate exclusiv intramuscular sub formă de suspensie apoasă, din care se eliberează lent benzilpenicilina, asigurându-se concentrații serice și tisulare joase, dar active perioade prelungite, în funcție de preparat și doză.

Benzatinbenzilpenicilina, sarea benzilpenicilinei cu dibenzenetilen-diamina, se administrează intramuscular profund sub formă de suspensie preparată cu apă purificată, în doză de 600 000 - 1 200 000 U.I. zi. Se folosește în *doză unică* în faringita streptococică și scarlatină și în *administrare repetată*, la 7-10 zile, pentru profilaxia infecției streptococice la bolnavii cu reumatism poliartricular acut, timp îndelungat (circa 5 ani). Doze mari, 2 400 000 U.I. la intervale de 4-5 zile se folosesc în tratamentul luesului. Reacțiile adverse sunt rare și îndeosebi, de tip alergic.

Procainpenicilina are, de asemenea, acțiune prelungită, cea 12-16 ore după administrarea intramusculară a 600 000 - 1 200 000 U.I. Se poate folosi în tratamentul infecțiilor ușoare-medii, cu germeni sensibili. Din cauza asocierii procainei, acest preparat prezintă un risc alergizant crescut.

Procainbenzilpenicilina (Eftard®) se indică în infecții streptococice (faringită și angină streptococice scarlatină), i.m. în doză de 600 000 U.I. - 1 200 000 U.I. la intervale de 12 ore, timp de 7-10 zile.

În uretrita gonococică neocomplicată, procainpenicilina se administrează i.m. în doză unică de 4,8 milioane U.I.

Fenoximetilpenicilina (penicilina V) și feneticilina sunt peniciline acidorezistente ce pot fi administrate oral. Disponibilitatea lor pentru absorbție este micșorată de alimente din cauza legării antibioticului de proteine, de aceea trebuie administrate pe stomacul gol.

Fenoximetilpenicilina, comprimate (sare potasică) sau sirop (sare a benzatinei), poate fi utilă în infecții ușoare cu germeni sensibili (faringite, otite, sinuzite, infecții bucale cu fuzospirili) câte 800 000 U. l. la 6 ore timp de 10 zile sau profilactic, la copii expuși infecțiilor streptococice, câte 200 000 U. l. la 12 ore.

Fenoximetilpenicilina este indicată în *infecții stomatologice* obișnuite cauzate de coci gram-pozitivi și germeni anaerobi (reprezintă antibioticul oral cel mai utilizat în stomatologie), unde se administrează, în doză de 1 000 000 U. l., la interval de 4-6 ore.

Că efecte adverse pot să provoace sensibilizare alergică (până la șoc anafilactic), convulsii, anemie hemolitică, reacția Jarisch-Herxheimer (febră, mialgii, rigiditate prin liză masivă a treponemelor în sifilis), durere la locul administrării, necroză musculară, tromboflebită (în cazul administrării injectabile intravenoase).

PENICILINELE ANTISTAFILOCOCICE

Penicilinele antistafilococice sunt penicilinele semisintetice rezistente la acțiunea penicilinazei secretate de stafilococi. Sunt active, de asemenea, față de germeni sensibili la benzilpenicilină.

Sunt peniciline antistafilococice: meticilina (primul antibiotic de acest tip, astăzi pătrânit datorită nefrotoxicității sale), oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina și nafcilina. Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina și flucloxacilina sunt izoxazolil-peniciline antistafilococice cu potență și toleranță relativ mare.

Sunt indicate în infecții stafilococice cu diverse localizări.

Oxacilina se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g la intervale de 4-6 ore, sau i.m., sau i.v. 0,5-1 g la intervale de 4-6 ore (până la maxim 12 g zi).

Cloxacilina și dicloxacilina se administrează oral, în doză de 0,25-0,5 g la 6 ore.

Nafcilina este activă și față de pneumococ, dar în doze mari și față de enterococ. Se administrează intramuscular 0,5 g la 4-6 ore. Pe lângă reacțiile adverse comune penicinelor, produce relativ frecvent leucopenie.

Penicilinele cu spectru larg sunt peniciline semisintetice, acidorezistente, cu spectru de activitate similar cu al benzilpenicilinei la care se adaugă eficacitate față de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Listeria* și parțial *Enterobacteriaceae*.

Principalii reprezentanți sunt ampicilina și derivații acesteia (pivampicilina, bacampicilina, talampicilina, hetacilina) și amoxicilina.

Ampicilina are spectru de activitate larg, dar este inactivată de stafilococii penicilinazosecretori. Este rezistentă în mediul acid, absorbția intestinală fiind relativ bună. Se leagă în parte de proteinele plasmactice, difuzează bine în țesuturi și se elimină, în bună parte, în special prin urină și parțial prin bilă, realizând la aceste nivele concentrații superioare celor sanguine decât concentrații active.

Ampicilina se indică în sinuzite, otite, faringite, acutizări ale bronșitei cronice cu *H. influenzae*, pneumococ, streptococ piogen, în uretrite gonococice, infecții biliare, infecții urinare cu *E. coli*, salmoneloză, listerioză, oral sau i.m., sau i.v., în doză de 0,5-1 g la 6 ore.

Este indicată în infecțiile cu *Haemophilus influenzae* (meningite, osteomielite), infecții urinare sau și biliare acute sau cronice cu germeni sensibili. Dozele uzuale sunt de 2-4 g/zi oral (50-100 mg/kg zi la omul adult), fracționat la 6 ore în infecțiile ușoare-medii și de 4-8 g/zi în infecțiile severe, administrată fracționat la 4-6 ore. Produce rezistență încrucișată cu alie peniciline și uneori cu cefalosporinele.

În meningite se administrează injectabil i.v. în doze mari, de 300 mg/kg corp/zi, fracționat la 4-6 ore.

Toxicitatea este redusă, reacțiile alergice sunt mai frecvente, dar mai ușoare decât cele produse de benzilpenicilina. Produce însă relativ frecvent manifestări digestive (inapetență, greață, vărsături) prin acțiune directă sau prin perturbarea echilibrului bacterian intestinal.

În stomatologie ampicilina se indică în bolile infectoinflamatorii produse de flora mixtă, la bolnavii cu afecțiuni pioinflamatorii în regiunea maxilofacială, bolile inflamatorii ale parodontului, în practica endodontică.

Amoxicilina, hetacilina, pivampicilina, talampicilina și bacampicilina sunt esteri ai ampicilinei care acționează prin desfacerea antibioticului în organism, realizează concentrații serice mari, deoarece se absorb mai bine după administrarea orală.

Amoxicilina are biodisponibilitate mai bună decât ampicilina, care nu este influențată de ingestia de alimente.

Se administrează oral, câte 0,5-1 g la 8 ore, în infecții acute ale căilor respiratorii superioare, bronșite, bronhopneumonii, infecții ale țesuturilor moi, infecții urinare.

În stomatologie amoxicilina se folosește în tratamentul abcesului parodontal acut însoțit de manifestări sistemice. Se administrează inițial 1 g, ca tratament de atac, apoi 0,5 g de 3 ori zi, timp de 5 zile. Amoxicilina (250 mg) asociată cu metronidazolul (250 mg) este eficientă în periodontita juvenilă și periodontita refractară pentru eradicarea *Porphyromonas gingivalis* și *Actinobacillus actinomycetecombitans*.

Acidul clavulanic, sulbactamul și tazobactamul sunt inhibitori de betalactamaze, dar cu acțiune inhibitoare marcată asupra beta-lactamazelor secretate de stafilococi și germeni gram-negativi. În concentrații mari aceste antibiotice inhibă și cefalosporinazele. Asociate amoxicilinei aceste antibiotice, datorită protejării față de inactivarea prin penicilinaze, fac ca amoxicilina să devină eficientă față de tulpini obișnuite rezistente ca *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, stafilococi și unii streptococi rezistenți. Asociația amoxicilină-clavulanat, sub forma preparatului comercial Augmentin[®], este utilă, îndeosebi, în otite medii, sinuzite, infecții respiratorii, infecții ușoare-medii ale pielii și țesuturilor moi. Augmentinul este folosit în stomatologie în tratamentul infecțiilor dentare și profilaxia lor, complicațiile infecțioase perimplantare, periodontitelor acute și cronice, abceselor dentoalveolare și altor procese infectopurulente în regiunea maxilofacială. Este mai eficientă decât benzilpenicilina sau amoxicilina.

Asocierea ampicilină-sulbactam (Unasyn[®], Ampisid[®]) are, de asemenea, spectru de activitate largit, datorită protecției ampicilinei față de penicilinaze, prin acțiune puternic inhibitoare caracteristică sulbactamului. Preparatul oral Sultamicilina[®] este un ester dublu al ampicilinei cu sulbactamul, iar preparatul injectabil asociază ampicilina cu sulbactamul sub formă de săruri sodice. Sultamicilina este utilă în infecții ale pielii și țesuturilor moi. Este eficientă în tratamentul infecțiilor spațiilor latero- și retrofaringiene apărute drept complicație a infecțiilor odontogene, undeosebi, la persoanele imunocompromise.

În asociere cu acidul clavulanic (alt inhibitor de beta-lactamază) devine activă pe *Klebsiella* și alte bacterii secretoare de penicilinază.

Asocierea amoxicilină-acid clavulanic se administrează oral, câte 0,175-0,625-1 g la 12 ore sau i.m. sau i.v. 1-2 g la interval de 8-12 ore.

În asociere cu sulbactamul (inhibitor de beta-lactamază), devine activă și asupra germenilor secretoari de beta-lactamază (*stafilococi*, *H. influenzae*, *Bacteroides*, *Klebsiella*, gonococi).

Asocierea ampicilină-sulbactam poate fi administrată oral, câte 175 mg (o capsulă) la interval de 8-12 ore sau i.m. sau i.v. câte 1-5 g la interval de 8-12 ore.

PENICILINELE ANTIPSEUDOMONAS

Această categorie de peniciline cuprinde 2 grupe chimice: *carboxipeniciline* (carbenicilina și ticarcilina) și *ureidopeniciline* (mezlocilina, azlocilina și piperacilina).

Spectru de activitate cuprinde coci gram pozitivi, o parte din bacili gram-negativi ca și majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic).

Acțiunea antibacteriană a carbenicilinei este sinergică cu cea a aminoglicozidelor, asocierea lor fiind uneori utilă clinic. Carbenicilina, ticarcilina și substanțele înrudite nu sunt active în administrarea orală. Absorbția este bună după administrarea intramusculară, concentrațiile serice normale fiind atinse la circa 60 de minute de la injectare. Se concentrează în bilă, penetrează bariera hematoencefalică (BBB), realizând concentrații active în LCR. Se elimină renal, circa 82% din doza administrată. Carbenicilina se folosește sub formă de sare sodică, diluată extempore, injectată i.m., sau administrată i.v. în perfuzie, doze de 20-40 g, zi fracționate în 3-4 prize, în infecțiile sistemice grave cu *Pseudomonas* (infecții respiratorii, urinare, osoase, cutanate, arsuri infectate) și în infecțiile mixte cu anaerobi.

Reacțiile adverse sunt comune cu ale penicilinei. În doze mari, carbenicilina și ticarcilina au acțiune antiagregantă plachetară, putând provoca accidente hemoragice, îndeosebi la bolnavii cu insuficiență renală.

Carindacilina și carfecilina sunt esteri ai carbenicilinei. Se absorb bine digestriv și sunt repede hidrolizați în organism, eliberând carbenicilina.

Mezlocilina, piperacilina și azlocilina sunt ureidopeniciline cu proprietăți asemănătoare carbenicilinei, dar cu potență mai mare.

Asociația piperacilina-tazobactam (Tazocin[®]) crește eficacitatea piperacilinei față de *Pseudomonas* și bacili gram-negativi, tazobactamul fiind un inhibitor puternic al penicilinazelor.

Carbenicilina este indicată în infecții severe cu *Pseudomonas* sau *E. coli* și alte enterobacteriacee (politraumatisme, arsuri infectate, imunodeprimare, septicemii, meningite, abcese cerebrale, infecții genitale, urinare și respiratorii grave etc.) în administrare i.v. 100-600 mg/kg corp/zi, fracționat la 4-6 ore (20-30 g/zi)

Piperacilina indicată de elecție în infecțiile cu *P. aeruginosa*, este foarte activă asupra *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*.

În infecțiile urinare necomplicate, se administrează i.m. sau i.v., în doză de 1,5-2 g la interval de 6 ore, în timp ce în infecții severe abdominale și ginecologice, se administrează i.v., în doză de 3-4 g, la interval de 6 ore

Deoarece apare foarte rapid rezistență la piperacilina, se recomandă asocierea cu un inhibitor de beta-lactamază (tazobactam), care se administrează i.m. sau i.v. câte 2,25-4,5 g la interval de 6-8 ore

Ticarcilina este o penicilină cu spectru larg activă asupra *Pseudomonas aeruginosa*. Se administrează doar injectabil, i.m. sau i.v., în doză de 1-3 g la interval de 4-6 ore

În asociere cu acidul clavulanic, ticarcilina are spectrul antimicrobian al asocierii amoxicilină-acid clavulanic, la care se adaugă enterococul și *Pseudomonas*. Se administrează i.m. sau i.v., în doză de 3,2 g, la interval de 8-12 ore

PENICILINELE ACTIVE ÎNDEOSEBI FAȚĂ DE ENTEROBACTERIACEE

Această categorie de peniciline este reprezentată de mecilinam, pivmecilinam și temocilină, antibiotice cu spectru antibacterian îngust ce cuprinde îndeosebi germeni gram-negativi, mai ales, enterobacteriacee: *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*. Acționează sinergic cu alte antibiotice beta-lactamice

La concentrații obișnuite efectul este bacteriostatic, dar la concentrații mari (realizate în urină), sunt bactericide. Inhibă sinteza peretelui bacterian într-un stadiu mai precoce decât penicilinele clasice. Reacțiile adverse sunt comune cu ale altor peniciline, inclusiv riscul manifestărilor anafilactice.

17.1.2. Cefalosporinele

Cefalosporinele sau cefemele sunt antibiotice beta-lactamice având ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic (fig. 23).

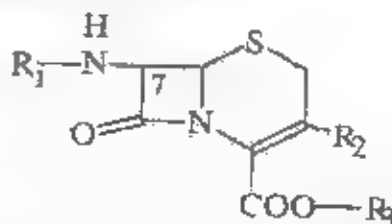


Fig. 23 Structura chimică a acidului 7-aminocefalosporanic

Sunt antibiotice ce provin din mucegarul din genul *Cephalosporium*. Toate cefalosporinele care se utilizează actualmente sunt de semisinteză.

Cefalosporinele au acțiune bactericidă, ca urmare a acțiunii pe proteine receptoare specifice - PBP3 de la suprafața celulei bacteriene, cu împiedicarea formării

punților transversale la nivelul polimerului peptoglicanic din structura peretelui bacterian și activarea autolizinelor acestuia.

Cefalosporinele se clasifică, în funcție de particularitățile microbiologice și clinice, în 4 categorii (generații) (tab. 69).

Generația I-a posedă activitate antimicrobiană asupra coccilor gram pozitivi incluziv stafilococii secretori de beta-lactamază, coccilor gram-negativi și asupra unora dintre bacili gram-negativi (klebsiella, E. coli, Proteus mirabilis, Moraxella catarrhalis) și cefalexină, cefazolină, cefalexină și cefadroxil cefradină.

Generația a II-a include cefalosporine active asupra germenilor gram-negativi cu rezistență crescută la beta-lactamaze și activitate bactericidă asupra germenilor anaerobi cefaclor, cefamandol, cefuroxim, cefotaxim, cefonicid, cefotetan.

Generația a III-a sunt cefalosporine în general rezistente la beta-lactamaze cu activitate mare asupra bacililor gram-negativi (enterobacteriacee) dar cu activitate moderată asupra coccilor gram-pozitivi se indică cu precădere în infecțiile intraspitalești cu germeni pluri-rezistenți cefoperazonă, cefazolidim, cefibuten, ceftriaxonă, latamoxef, moxelactam.

Generația a IV-a sunt cefalosporine cu spectru antimicrobian și rezistență la beta-lactamază superioare celorlalte generații (sunt active și asupra Pseudomonas, enterobacteriacee, Neisseria și H. influenzae) cefepim, ceftipim.

Farmacocinetica există diferențe mari în funcție de preparat. Deși sunt rezistente la aciditatea gastrică multe cefalosporine se absorb insuficient în intestin fiind folosite numai în administrare parenterală. Legarea de proteinele plasmatiche variază între 5-95% în funcție de preparat. Difuzează larg în lichidele (peritoneal, sinovial) și țesuturile organismului (miocard, hreții, vase, mușchii). Cefalosporinele de generația I-a și a 4-a (excepție cefazolidim) penetrează BHB realizând concentrații active în LR. Timpul de înjumătățire variază între 20 și 572 minute în funcție de preparat. Eliminarea cefalosporinelor se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară (se poate bloca cu competiția de penicilină), realizând concentrații urinare active.

Indicații terapeutice - singure sau în asociere cu aminoglicozidele cefalosporinele se utilizează în infecții severe cu enterobacteriacee, Proteus, klebsiella, H. influenzae meningococ, pneumococ, stafilococul și cefmetizim (rezistenți).

Sunt utilizate în infecții severe la pacienții neutropenici, infecții severe intra-spitalicești, infecții ale aparatului respirator și peric și interstițiale, infecții ale pielii și țesuturilor moi, infecții complicate ale tractului urinar, septicemii bacteriemii cu germeni sensibili.

La orice alt grup de antibiotice cefalosporinele trebuie utilizate în medicina dentară conform rezultatelor antibiogramelor. Deocamdată în această ramură a medicinei nu există indicații clare pentru utilizarea generației IV-a de cefalosporine. Cefalosporinele se utilizează în infecții cu germeni sensibili la peniciline ca alternativă la acestea (dar nu în infecții cauzate de spirochete cum ar fi angina Vincent), infecții cu stafilococi producători de penicilinază la pacienți alergici la penicilină, infecții severe (osteomielită) cu germeni sensibili profilaxia endocarditei bacteriene la pacienți care nu tolerează penicilina sau eritromicina, bolile parodontale în regiunea maxilară. Desecori se preferă o cefalosporină orală, administrată în doze de 1 g, cu o oră înainte intervenției chirurgicale stomatologice și apoi câte 0,5 g la 6 ore.

**Cefalosporine: reprezentanții, spectrul activității antimicrobiene,
căi de administrare și indicațiile terapeutice**

Generația	Preparatele (unele sinonime)	Căile de administrare	Spectrul activității antimicrobiene	Indicații terapeutice	Notă
Gen. I	Cefadroxil Cefazolină Cefalexină Cefalotină Cefapirina Cefrudina	oral parenteral (contraindicat i/m) parenteral oral	Stafilococi meticilin sensibili, streptococi de grup A, C, G și viridans, pneumococi penicilinosensibili, E. coli, Klebsiela, Proteus mirabilis, Clostridium, M. catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae	Infecții ale căilor respiratorii și uro-excretorii a pielii, oaselor și articulațiilor, proctaxia complicațiilor postoperatorii	Unele cefalosporine au potențial nefrototoxic (cefaloridina, cefalotina). Asocierea cu aminoglicozide este sinergică sub aspectul nefrotoxicității. Persistă intoleranță la alcool
Gen. II	Cefaclor Cefamandol Cefmetaxol Cefonicid Ceforamid Cefotetan Cefoxitina Cefprozil Cefuroxim Loracarbef	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral oral parenteral oral	Stafilococi meticilin sensibili, streptococi de grup A, B, C, G, E. coli, Klebsiela, P. vulgaris, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, Yersinia, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae beta-lactamaze (+) sau (-), Clostridium, Fusobacterium	Pneumonii, infecții intraabdominale și organelor bazinului, sepsis, gonoreea, meningită, complicații postoperatorii	
Gen. III	Cefixim Cefoperazonă Cefotaxim Ceftriaxim Ceftriaxon Moxolactam	oral parenteral parenteral parenteral parenteral parenteral	Streptococi A, B, C, G și viridans, pneumococi penicilinosensibili, H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, B. catarrhalis, E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, Brucella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas maltophilia, Peptococcus, Peptostreptococcus	Infecții septice grave ale organelor pelvicio, infecții anaerobe, (gangrena gazoasă), infecții proctanice	
Gen. IV	Cefepimă Cefpiram	parenteral parenteral	Gram (+) și Gram (-) microorganisme aeri și anaerobe		

Rezistența germenilor la cefalosporine se poate instala prin incapacitatea medicamentului de a pătrunde la locul de acțiune (ca urmare a scăderii permeabilității membranelor celulare externe a celulelor bacteriene), prin modificarea unor proteine membranare receptoare ale membranei bacteriene sau prin inactivarea de către beta-lactamaze.

Reacții adverse Cefalosporinele pot determina reacții de hipersensibilizare alergică la circa 5% din pacienți (urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie), sensibilizare încrucișată cu penicilinele, nefrotoxicitate (mai ales în cazul asocierii cefaloridinei sau cefalotinei cu aminoglicozide sau polimixine, sau al administrării concomitente de furosemid), flebite superficiale la locul de administrare, durere la locul de administrare intramusculară, hipoprotrombinemie, tulburări hematologice (leucopenie, eozinofilie), intoleranță la alcool în timpul tratamentului cu cefalosporine (cefoperazonă, cefamandol, moxolactam), tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, stomatite).

Tabelul 70

Principalele cefalosporine și caracteristicile lor farmacocinetice

Denumirea medicamentului		Cale de administrare	Legare de proteinele plasmatice (%)	T½ (min)	Doza/zi adult (g)	Interval între admin. (ore)
Denumirea comună internațională	Denumirea comercială					
Cefalosporine din generația 1-a						
Cefalexină	Keflex, Neocef, Ceporex	oral	5-15	30-70	1-4	6
Cefradină	Velosef, Fskacef	oral, i.m., i.v.	8-17	45-120	1-4	6
Cefradroxil	Apidroxil, Ultracef	oral	20	70-80	2	12-24
Cefalotină	Keflin, Scflin	i.m., i.v.	65-80	25-60	2-6	4-6
Cefazolină	Ancef, Cefamezin, Kefzol	i.m., i.v.	70-86	90-130	1-6	6-8
Cefapirină	Cefadyl	i.m., i.v.	40-54	20-40	2-6	4-6
Cefalosporine din generația a 2-a						
Cefaclor	Ceflor	oral	22-25	36-54	1-4	8
Cefamandol	Mando	i.m., i.v.	56-78	30-60	1,5-12	4-8
Cefoxitină	Mefoxin	i.m., i.v.	65-79	40-60	3-12	4-8
Cefuroxim	Zinacef, Cefaman	i.m., i.v.	33-50	60-114	0,75-0,1	8
Cefonicid	Monocid	i.m., i.v.	98	210-294	1	24
Cefalosporine din generația a 3-a						
Cefoperazonă	Cefobid	i.m., i.v.	82-93	102-156	2-2	6-8
Cefotaximă	Claforan	i.m., i.v.	30-51	60	2-12	4-6
Lamoxef	Moxalactam, Moxam	i.m., i.v.	40-57	114-210	2-12	6-12
Cefprozimă	Cefproz	i.m., i.v.	30	66-138	2-6	8-12
Ceftriaxonă	Rocephin	i.m., i.v.	85-95	348-522	1-4	24
Ceftazidimă	Fortum	i.m., i.v.	0-17	114-20	2-6	8-12
Cefalosporine din generația a 4-a						
Cefepimă	Acepim	i.m., i.v.	16-19	120	2-6	8-12
Cefpiromă	Cefrom	i.v.			2-4	12

■ După: C. Constanținescu, Farmacologie pentru studenții facultății de stomatologie, Editura Infomedica, 2000)

17.1.3. Carbapenemi

Carbapenemi sunt antibiotice beta-lactamice, cu spectru antibacterian larg, în general rezistente la beta-lactamaze. Principali reprezentanți sunt imipenemul, biapenemul, meropenemul și ertapenemul.

Imipenemul este un antibiotic carbapenemic cu acțiune bactericidă intensă față de majoritatea germenilor patogeni cu perete celular (gram-negativi, gram-pozitivi și anaerobi), realizată prin inhibarea sintezei peretelui bacterian. Nu se absoarbe oral. După administrare parenterală este în bună parte metabolizat la nivel renal prin intervenția dihidropeptidazei I, enzimă secretată de celulele epitelului tubului proximal. Asocierea, în părți egale, a cilastatinei, substanță inhibitoare a dihidropeptidazei I, îi crește cu peste 50% activitatea.

Asocierea Imipenem-Cilastatină se administrează numai i.v. (în perfuzie în doză de 0,5-1 g la intervale de 6-8 ore). Se indică în septicemii de etiologie necunoscută, infecții abdominale (pancreatită, peritonită, abcese intraabdominale), infecții ginecologice, infecții osteoarticulare, bronhopneumonii, infecții la pacienți deprimati imunologic, bacteriemii, osteomielită, infecții ale pielii și țesuturilor moi.

La copii se administrează în doză de 10-15 mg/kg corp la interval de 6-8 ore.

Poate determina greață și vomă, hipotensiune tranzitorie, foarte rar convulsii.

Meropenemul se administrează i.v. în doză de 1 g la interval de 8 ore, cu aceleași indicații (pneumonie nosocomială, peritonite, infecții ale tractului urinar, infecții ginecologice postpartum, infecții ale pielii și țesuturilor moi, septicemie, infecții la pacienți neutropenici). În cazul meningitelor bacteriene, se pot crește dozele la 2 g la interval de 8 ore.

La copii se administrează în doză de 40 mg/kg corp la interval de 8 ore.

Meropenemul are, de asemenea, proprietăți asemănătoare imipenemului fiind însă activ și față de bacilul piocianic. Este rezistent la acțiunea dihidropeptidazei I, putând fi folosit singur.

Biapenemul este asemănător imipenemului atât ca spectru de activitate, cât și din punct de vedere farmacocinetic. Deși, este ceva mai rezistent la dihidropeptidază trebuie asociat cu cilastatina.

Ertapenemul se administrează parenteral, în doză de 1 g/zi, priză unică, în infecții polimicrobiene cu germeni patogeni gram-pozitivi și gram-negativi, aerobi și anaerobi (infecții complicate ale pielii, tractului urinar sau intraabdominale, infecții pulmonare comunitare, infecții pelviene acute, septicemie bacteriană).

Poate determina greață, diaree, cefalee, febră, vărsături în proporție de 1-4%.

Nu este activ față de stafilococi meticilinorezistenți și unele specii de Bacteroides.

Carbapenemi reprezintă cele mai puternice antibiotice utilizate la ora actuală, în infecții severe cu risc vital.

17.1.4. Monobactamii

Monobactamii sunt antibiotice beta-lactamice, monociclice, rezistente la acțiunea beta-lactamazelor, active față de bacilii gram-negativi aerobi, inclusiv față de

Pseudomonas. Acțiunea este de tip bactericid, secundară împiedicării sintezei pereții bacterian. Se administrează exclusiv parenteral, bacilii fiind distruși digestiv.

Principalele reprezentanți sunt aztreonamul și cefmonamul și cefepimul.

Aztreonamul este un analog al antibioticelor beta-lactamice monociclice, care inhibă sinteza pereților celulari bacteriani prin legare de PBP3, care este caracteristică bacteriilor gram-negative aerobe (este activ inclusiv asupra *Pseudomonas aeruginosa*, alături de *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella*), însă este inactiv pe anaerobi.

Aztreonamul se administrează i.m. sau i.v. în doză de 1-2 g la 6-12 ore. La copii, se administrează în doze de 30-40 mg fiecare 6-8 ore.

17.2. Aminoglicozidele

Aminoglicozidele sunt antibiotice bactericide active îndeosebi față de bacili gram-negativi aerobi. Efectul bactericid apare consecutiv inhibării sintezei proteice ca urmare a fixării antibioticelor pe subunitățile ribozomale bacteriene 30 S. Astfel este inhibată înțierea formării peptidelor pe toată durata ciclului celular al celulei bacteriene, efectul fiind de tip bactericid absolut. În alara efectului antibiotic propriu, aminoglicozidele prezintă și efect post-antibiotic, constând în menținerea activității antibacteriene care devine subinhibitoare odată cu reducerea concentrației antibioticului. Fenomenul se datorează persistenței modificărilor metabolismului bacterian, în special inhibarea sintezei proteice.

Efectul antibacterian al aminoglicozidelor este diminuat de prezența purtului anoxic local, mediu acid, concentrații ridicate de cationi bivalenți (Ca^{2+} , Mg^{2+}).

Spectrul antimicrobian este considerat larg și cuprinde germeni gram-negativi aerobi (*Moraxella*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* indol pozitiv, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*), precum și stafilococi și bacili gram pozitivi (*Streptococci*, *Pneumococci*, *Enterococci* și germeni anaerobi sunt natural rezistenți).

Aminoglicozidele utilizate actualmente aparțin:

- familiei *gentamicinei* (gentamicină, sisomicină, netilmicină),
- familiei *kanamicinei* (kanamicină, tobramicină, amikacină),
- familiei *neomicinei* (neomicină și paromomicină),
- familiei *streptomicinei* (streptomicină).

Toate aminoglicozidele sunt molecule polikationice foarte polare, ce penetrează cu dificultate membrana biologică. Consecutiv se absoarb puțin digestiv și realizează concentrații foarte mici în LCR. Se elimină practic în totalitate renal prin filtrare glomerulară.

Utilizarea clinică a aminoglicozidelor în tratament ambulator este restrânsă și vizează infecții urinare cu germeni sensibili.

În mediul intraspitalicesc, aminoglicozidele sunt administrate sistemic în infecții severe cu bacili gram-negativi: septicemii, infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* (de obicei asociind peniciline, cefalosporine sau fluorochinolone), infecții sistemice cu stafilococi (în asociere cu beta-lactamice active în context), septicemii și endocardite streptococice, tratamentul sindroamelor febrile la imunodeprimați și granulopenici.

Administrarea pe cale orală vizează decontaminarea tubului digestiv înaintea intervențiilor chirurgicale, prevenirea translocării bacteriene la pacienți cu aplazie medulară, la pacienți ventilați mecanic (pneumopatii secundare).

Efectele adverse: nefrotoxicitate, ototoxicitate, blocare neuromusculară și, foarte rar, efectele alergice.

Gentamicina este activă față de multe tulpini de stafilococ și germeni coliformi, precum și față de alți germeni gram-negativi. Gentamicina este activă, singură sau în asociere, față de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, uzual rezistenți la alte antibiotice. Gentamicina nu este activă față de anaerobi.

Gentamicina este utilizată în asociere cu beta-lactaminele pentru tratamentul infecțiilor urinare, arsurilor infectate, osteomielitei, pneumoniei peritonitei, otitei etc. cu germeni sensibili.

Infecțiile cu germeni gram-pozitivi, de tipul endocarditei enterococice, beneficiază de gentamicina în asociere cu penicilină.

Septicemia, inclusiv la cei granulocitopenici sau imunosupresați, poate beneficia de terapia cu gentamicină, asociată cu beta-lactamine cu spectru larg.

Gentamicina poate fi utilizată și în aplicații locale, pentru tratamentul infecțiilor oculare, ale pielii etc.

Dozele sistemice uzuale de gentamicină, administrate pe cale injectabilă i.m. sau i.v., sunt de 3 mg/kg corp/zi, fracționat la intervale de 8 ore.

În stomatologie se folosește profilactic la bolnavii cu proteze valvulare, câte 1-5-2 mg/kg c.m. sau i.v. cu o oră înaintea manevrei stomatologice și apoi la interval de 8-12 ore. Afară de aceasta, se utilizează în bolile proinflammatorii în regiunea maxilofacială, produse de microflora sensibilă, de asemenea, în cazuri când germele nu este stabilit. Poate fi folosită în asociere cu antibiotice beta-lactamice (peniciline) și cu metronidazol (pentru sporirea acțiunii asupra anaerobilor) în infecții grave ale regiunii maxilofaciale cu neutropenie și de etiologie nestabilă.

Streptomycină și *tobramycină* sunt asemănătoare chimic și farmacologic cu gentamicina. Tobramicina se folosește, deosebit, în septicemiile cu germeni gram-negativi, în infecțiile cu *Pseudomonas* și în endocardita enterococică (asociată cu penicilina G sau ampicilina).

Tobramicina este ceva mai activă decât gentamicina față de *Pseudomonas aeruginosa*, în schimb, tobramicina evidențiază o slabă activitate antibacteriană față de enterococi. De asemenea, este inactivă față de micobacterii.

Dozele de tobramicină sunt de 3-6 mg/kg corp/zi, divizate în trei prize (la interval de 8 ore), administrate pe cale i.m. sau i.v.

Amikacină – este un derivat semisintetic al kanamicinei.

Spectrul amikacinei este similar cu cel al reprezentanților procedenți, dar fiind rezistentă la acțiunea enzimelor care inactivează gentamicina sau tobramicina, amikacina este activă față de germeni rezistenți la aceștia (*Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Escherichia coli*). Amikacina este activă față de *Mycobacterium tuberculosis*, fiind folosită în tratamentul tuberculozei diseminate, la pacienți imunodeprimați.

Amikacina nu este activă ca și alți membri ai grupului față de germeni gram-pozitivi anaerobi.

Dozele uzuale de amikacină sunt de 15 mg/kg corp zi, în priză unică sau fracționat la interval de 8 ore, dozele fiind ajustate în raport cu afectarea funcției renale.

În stomatologie amikacina se utilizează în trat. le infecțio-inflamatorii grave ale regiunii maxilofaciale.

Netilmicina nu este inactivată de enzimele bacteriene care hidrolizează uzual asupra aminoglicozidelor. Ea este, ca urmare, activă față de germeni rezistenți la gentamicină.

Utilizarea clinică a netilmicinei vizează infecțiile menționate la gentamicină sau infecțiile rezistente la aceasta din urmă (septicemie bacteriemie stări septice neonatale infecții chirurgicale infecții ale aparatului respirator renale și ale tractului genito-urinar infecții ale vaselor articulațiilor și pesuturilor mari, arsuri, plăgi infectate, infecții la pacienții imunodeprimați).

Dozele uzuale sunt de 4-6 mg/kg corp zi, în administrare unică (are efect postant biologic important) sau fracționat la interval de 8 ore (m. sau i.v.).

Kanamicina are spectru antibacterian mai îngust decât al gentamicinei (nu este activă față de *Pseudomonas* și majoritatea germenilor gram-pozitivi) și potență mai redusă. La adult se administrează intravenos, 5 mg/kg zi, fracționat pentru efecte sistemice, sau oral 4 g/zi, timp de 2-3 zile, pentru sterilizarea colonului înainte intervențiilor chirurgicale (nu se absoarbe practic din tubul digestiv). Este ototox. și nefrotoxică.

Kanamicina este utilizată în tratamentul tuberculozei rezistente la alte antibiotice. În administrare orală se utilizează pentru reducerea amoniacemiei în scopul prevenirii cmei hepatice, în doze de 4-6 g/zi, timp de 2-3 zile.

Streptomikina are spectru antimicrobian asemănător kanamicinei. Inhibă la concentrații mici *Mycobacterium tuberculosis* și este activă față de numeroși bacili gram-negativi (*Pasteurella tularensis*, *Pasteurella pestis*, *Brucella*) ca și față de unii cocci gram-pozitivi (*Streptococcus*, *Staphylococcus*). Rezistența bacteriană se instalează relativ rapid, în principal prin inactivarea antibioticului prin adeninare sau fosforilare de către enzime specifice mediate plasmidic. Streptomikina se utilizează, îndeosebi, în tratamentul tuberculozei (T.B.), 1 g/zi, de 2 ori săptămânal, în asociată polichimioterapic. Alte indicații sunt endocardita bacteriană cu enterococi (doze mari, în asociere cu benzilpenicilină), tularemia, pesta, bruceloză (asociată tetraciclinelor).

În stomatologie streptomikina se folosește după aceleași indicații ca și penicilinele de asemenea, în terapia complexă a afecțiunilor ulcerative ale mucoasei bucale de etiologie tuberculoasă. Este ototoxică.

În bruceloză tularemie și pestă, streptomikina se administrează în doze de 1 g (15 mg/kg corp la copiii m.) în asociere cu tetraciclină, administrată oral.

Asocierea streptomikinei cu penicilina este utilizată în endocardita cu enterococi sau cu streptococ viridans (doză gentamicina a nu s-a pract. streptomikina în această utilizare).

Streptomikina rămâne primul antibiotic în tratamentul infecțiilor enterococice.

Neomicina este un aminoglicozid cu spectru anti-microbian asemănător streptominei, dar cu potență toxică mare, motiv pentru care nu este utilizat sistemic. Se administrează oral (absorbția digestivă este minimă, circa 3%) în infecții digestive cu germeni gram-negativi sensibili (colite, brulă diareică acută a sugarului) și pentru combaterea hiperamoniemiei în ciroză hepatică, 2-4 g *z.* în 4 prize. Se folosește de asemenea, pentru pregătirea preoperatorie în intervențiile pe colon, câte 4 g *z.* timp de 2-3 zile, înaintea intervenției.

Supradozarea sau tratamentul prelungit poate produce fenomene de dismicrobism și sau fenomene de malabsorbție prin acțiune asupra mucoasei digestive.

Neomicina se folosește, de asemenea, *local*, singură sau asociată cu bacitracina sau polimixina B sulfat. Adminstrarea locală prelungită sau pe suprafețe mari poate determina manifestări toxice.

Aminoglicozidele au *potențial toxic redus*, cu tropism particular față de nervul cohleovestibular (VIII) și față de țesutul renal.

Rezistența bacteriană la aminoglicozide se instalează relativ rapid (variabil în funcție de germene și antibioticul folosit), în principiu, prin intervenția unor enzime modificatoare din citoplasma celulei bacteriene, mediate plasmidic, dar și prin reducerea permeabilității peretelui celular față de antibiotic sau a capacității de fixare a acestuia pe ribozomi. Instaurarea rezistenței poate fi întârziată prin asocierea cu alte antibiotice sau chimioterapice (obligatorie în tratamentul TBK). Aminoglicozidele sunt medicamente cu *indice terapeutic mic*, concentrația plasmatică, eficace terapeutic fiind apropiată de cea toxică.

Reacțiile adverse ale *aminoglicozidelor* sunt comune tuturor antibioticelor din această grupă, dar variază ca intensitate de la o substanță la alta. Sunt reacții adverse severe care limitează în general utilizarea clinică a acestora.

Principalele *reacții adverse* sunt *ototoxicitatea* - toxicitatea față de a VIII a pereche de nervi cranieni, atât față de ramura acustică (cu diminuarea progresivă a auzului până la surditate ireversibilă), cât și față de ramura vestibulară (cu tulburări de echilibru și eventual vertij), fenomene în general greu reversibile. Ototoxicitatea este mai marcată la persoanele în vârstă și în caz de insuficiență renală. Kanamicina și amikacina au toxicitate în special pentru ramura acustică, gentamicina și streptomicina în special pentru ramura vestibulară, iar tobramicina pentru ambele. *Nefrototoxicitatea*, datorată acumulării aminoglicozidelor în parenchimul renal, diminuează în următoarea ordine: gentamicina > kanamicina > streptomicina > amikacina și netilmicina. Vârsta înaintată, preexistența suferinței renale și asocierea cu alte medicamente nefrot toxice cresc potența nefrotoxică a aminoglicozidelor. Efect parțial curarizant cu diminuarea transmisiei sinaptice la nivelul joncțiunii neuromusculare striate, cu senzație de oboseală a musculaturii striate până la deprimare respiratorie apare cel mai probabil consecutiv diminuirii eliberării acetilcolinei din componenta presinaptică și scăderii reactivității postsinaptice la nivelul plăcii neuromusculare. De aceea, aminoglicozidele trebuie evitate la bolnavii cu miastenia gravis sau la cei supuși unor intervenții chirurgicale în care se folosesc și curarizante. Aminoglicozidele mai pot produce *reații alergice*. Având aceeași toxicitate de organ diferite aminoglicozide nu se asociază între ele.

Aminoglicozidele sunt utilizate în stomatologie pentru protecția pacienților cu proteze valvulare cardiace, care sunt supuși procedurilor stomatologice. În acest scop se recomandă asocierea cu o formă parenterală de *penicilină* pentru a mări eficacitatea asupra *streptococilor viridans* sau *enterococilor*, care pot fi întâlniți în cavitatea orală. Astfel se administrează *amoxicilina* sau *amoxiclav* câte 1-2 g, împreună cu *gentamicină*, câte 1-5 mg/kg, i.m. sau i.v., cu $1\frac{1}{2}$ oră înainte de procedură. Dacă se consideră necesar se poate repeta administrarea de Amoxiclav și la 6 ore după intervenție.

17.3. Macrolidele

Macrolidele sunt antibiotice bacteriostatice, ca urmare a acțiunii lor inhibitoare asupra sintezei proteinelor bacteriene. La concentrații înalte, macrolidele pot fi bactericide. Pentru a-și realiza efectul inhibitor asupra sintezei de proteine bacteriene este necesară legarea de subunitatea ribozomală 50 S, interferând cu cloramfenicolul pentru acest act de legare. De menționat că macrolidele se concentrează de 100 de ori mai mult în bacteriile gram pozitive față de cele gram negative.

În ce privește spectrul antimicrobian, macrolidele sunt active față de germeni gram-pozitivi, în special pneumococi, streptococi și stafilococi, precum și față de Micoplasme, Legionella, Chlamidia, Helicobacter și Listeria.

Principalele antibiotice macrolidice sunt eritromicina și substanțele asemănătoare acestora: oleandomicina, spiramicina, josamicina, roxitronicina, claritromicina, azitromicina etc.

Eritromicina, reprezentantul principal al antibioticelor macrolidice are spectru antimicrobian relativ îngust, asemănător cu al benzilpenicilinei (germeni gram-pozitivi, stafilococi – inclusiv unele tulpini rezistente la penicilină și streptococi, pneumococi, bacil difteric, *H. pertussis*, micoplasme, Legionella pneumophylla, Treponema pallidum, unele rickettsii și chlamidii).

Acțiunea este de tip *bacteriostatice* sau *bactericid*, în funcție de germene și densitatea acestuia, concentrația antibioticului și pH-ul mediului (pH-ul alcalin crește activitatea eritromicinei). Eritromicina realizează concentrații mari în macrofage și poimuculare. *Mecanismul de acțiune* constă în fixarea pe subunitatea 50 S a ribozomului 70 S, întind specific moleculele de ARN ribozomal 23 S, cu *blocarea sintezei proteice*. Mecanismul de acțiune, similar cu cel al clindamicinei și cloramfenicolului, justifică antagonismul dintre aceste antibiotice.

Rezistența germenilor la eritromicină, în continuă creștere, este mediată plasmidic.

Farmacocinetica. Eritromicina în administrare orală este parțial distrusă de aciditatea gastrică (se administrează ca preparate enterosolubile). Biodisponibilitatea este scăzută în prezența alimentelor (se administrează cu 2 ore înainte sau la 3-4 ore după mese). Difundază bine în majoritatea țesuturilor și lichidelor organismului (cu excepția LCR). Trece prin placentă și în laptele matern. Se elimină prin bilă, unde realizează concentrații active mult superioare celor plasmatice și în mai mică măsură renal.

Ca reacții adverse, poate produce fenomene digestive (disconfort epigastric, greață, vomă, diaree), rareori reacții alergice și foarte rar hepatită colestatică sau colită pseudomembranoasă.

Eritromicina este indicată, îndeosebi, ca alternativă a benzilpenicilinei la bolnavii alergici, în infecții ușoare-medi cu stafilococi rezistenți la penicilină (uve convulsivă, difterie (curativ și pentru sterilizarea purtătorilor de bacili difterici).)

Poate fi utilizată în locul penicilinei, în caz de sensibilizare alergică la aceasta din urmă. Posologia uzuală este de 0,25-0,50 g la interva. de 6 ore (la copii, 40 mg/kg corp/zi, în 4 prize).

În stomatologie, eritromicina este folosită profilactic la bolnavii cu cardite reumatice ce urmează a suferi proceduri stomatologice sângerânde (1 g înaintea manevrei, apoi câte 0,5 g la 6 ore). Fiind inactivă față de germenii anaerobi implicați în majoritatea infecțiilor dentare, utilizarea ei în asemenea situații nu este justificată. Poate fi folosită însă ca alternativă a benzilpenicilinei în pericoronite, abcese periapicale, abcese periodontale, celulite, chiste infectate, osteită purulentă, variate forme de stomatite infecțioase și stomatită Vincent. Eritromicina se utilizează și în profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu risc crescut, alergici la penicilină. Doza este de 1 g de eritromicină cu 1-2 ore înaintea intervenției chirurgicale stomatologice, ulterior administrându-se 1 g la intervale de 6 ore.

Se folosește sub formă de propionil eritromicină, comprimatele echivalând cu 0,2 g eritromicină bază, 1-2 g/zi la adult, fracționat în 4 prize sau ca forme injectabile intravenos - eritromicină lactiobionat sau eritromicină gluceptat, în doze de 0,5-1 g la 6 ore.

Dintre derivații recenți de eritromicină, claritromicina este mai activă față de stafilococi, streptococi, *Helicobacter*, ca și față de unii anaerobi. De asemenea, este bactericidă față de *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Mycobacter leprae*. Este cea mai activă macrolidă față de *Legionella* și *C. klumydia pneumoniae*. Ară și avantajul realizării unor concentrații tis. are net superioare eritromicinei.

Claritromicina este mai bine tolerată digestiv, are un timp de înjumătățire de 6 ore și se administrează în doze de 250-500 mg la interval de 12 ore, oral sau injectabil.

Se indică în infecții ale căilor respiratorii superioare (amigdalite, faringite, sinuzite, otite) și inferioare (pneumonii severe, acutizări ale bronșitelor cronice), infecții ale pielii și țesuturilor moi (erizipel, foliculite, furunculoze, abcese, plăgi infectate).

Azitromicina este bine absorbită digestiv și bine tolerată. Se administrează în doză unică unică de 500 mg, zi, urmată de 250 mg/zi.

Claritromicina și azitromicina pot fi folosite într-o singură doză de 0,5 g.

17.4. Tetraciclinaele

Tetraciclinaele sunt antibiotice naturale, cu acțiune bacteriostatică și spectru larg de activitate antimicrobiană (germeni gram-pozitivi și gram-negativi, aerobi și anaerobi, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii unele protozoare). Acțiunea bacteriostatică este secundară acumulării intracelulare a tetraciclinaelor (prin traver-

sarca peretelui bacterian și membranei citoplasmatică a germenilor) cu *inhibarea sintezei proteice bacteriene*, consecință a fixării antibioticului pe subunitățile ribozomiale 30 S, cu blocarea legării aminoacil-ARN_i de complexul ARN_m-ribozomal.

Sub aspect farmacocinetic, *tetraciclinele* pot fi clasificate în:

1. cu durată scurtă de acțiune (timp de înjumătățire 6-8 ore): clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina;

2. cu durată intermediară de acțiune (timp de înjumătățire 12 ore): demeclociclina, metaciclina;

3. cu durată lungă de acțiune (timp de înjumătățire 16-18 ore): doxiciclina, minociclina.

Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, rolitetraciclina, demeclociclina și metaciclina sunt tetracicline de generația 1-a, iar doxiciclina și minociclina - tetracicline de generația 2-a.

Tetraciclinele de generația 1-a se absorb digestiv relativ bine (circa 70%) însă alimentele, în special produsele lactate, ca și preparatele medicamentoase ce conțin calciu, magneziu sau fier, ca și substanțele alcalinizante gastrice reduc considerabil absorbția. Cantitatea de antibiotic rămasă în intestin se elimină prin fecale, producând dezechilibru în flora bacteriană locală. Legarea de proteinele plasmatice variază între 20-80% (mai mică pentru tetraciclina și oxitetraciclina, mai mare pentru metaciclina și demeclociclina). Timpul mediu de înjumătățire variază între 6 și 20 de ore. Se acumulează în țesutul reticuloendotelial, oase, dentină și smalțul dentar. Realizează concentrații apropiate celor plasmatice în lichidul peritoneal, pericardic, sinovial și în secreția sinusului maxilar. Eliminarea se face urinar prin filtrare glomerulară, și prin scaun, în proporție aproximativ asemănătoare (fig. 24).

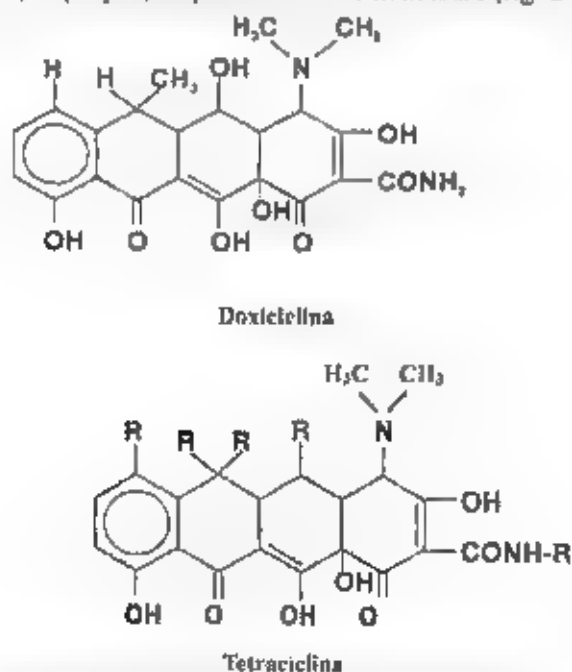


Fig. 24 Structura chimică a principalelor tetracicline

Insuficiența renală favorizează acumularea, creșterea concentrației plasmatice și sporirea frecvenței reacțiilor adverse, mai ales, hepatice.

Că reacții adverse tetraciclinele din generația I-a pot produce tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, colici) prin acțiune directă, cât și secundar modificării echilibrului bacterian la nivel colic (dismicrobism), reacții alergice relativ rare (mai frecvente în aplicare locală) reacții de fotosensibilizare.

Tetraciclina se utilizează în bruceloză, holeră, rickettsioze, infecții cu *Chlamidia*, pneumonii cu micoplasme. Se administrează de obicei oral (ca tetraciclina clorhidrat) 1-2 g/zi la adult, fracționat în 3-4 prize timp de 1-3 săptămâni. Există și preparate injectabile (i.m. sau i.v.) rar folosite, (din cauza riscului toxic crescut), în doze de 0,5-1 g în 12 ore.

În stomatologie tetraciclina este indicată în tratamentul afecțiilor, ca și în boala parodontală cronică: periodontita refractară (administrată singură sau asociată cu metronidazol) sau în periodontita rapid progresivă (doze de 250 mg de 4 ori/zi timp de 3-4 săptămâni). S-a precizat că eficacitatea tetraciclinelor în bolile parodontale se datorează atât acțiunii antimicrobiene, cât și acțiunii de inhibare a colagenazelor și metaloproteinelor matriciale. A fost descrisă, de asemenea, o acțiune protectoare de inactivare a „inhibitorului tisular al metaloproteinelor” (TIMP). Aplicată local, tetraciclina inhibă stromelizina, scăzându-și concentrația în lichidul crevicular. De asemenea, favorizează atașarea fibroblastelor pe suprafețele radiculare. Fiind acidă, demineralizează cementul și dentina expunând colagenul tip I, ceea ce favorizează chemotaxia, migrarea și atașarea celulelor precursorilor parodontale. Aplicarea locală a tetraciclinelor s-a dovedit avantajasă în periodontita recurentă. Actualmente există pelicule degradabile de pol (D, L-lactid)-glicolid impregnate cu tetraciclina, destinate aplicării în șanțul crevicular unde se lasă timp de 2 săptămâni.

Tetraciclinele sunt utilizate limitat în stomatologie, ele fiind antibiotice de a 3-a alegere după peniciline, eritromicină, cefalosporine și clindamicină. Totuși, tetraciclina constituie o alternativă pentru penicilină în gingivita ulceronecrotică acută. Se mai indică în tratamentul anumitor tipuri de boli parodontale ca periodontita juvenilă cauzată de *Actinobacillus actinomycetum comitans*, unde oprește pierderea osasă rapidă asociată cu această boală. Altă indicație a tetraciclinelor este profilaxia endocarditei bacteriene din cursul procedurilor stomatologice.

Tetraciclina poate fi folosită în tratamentul ulcerărilor herpetice, afecțiilor recurente și leziunii plan eroziv sub formă de spălături orale, deși, folosirea topică implică producerea de suprainfecții și candidoză.

Ca reacții adverse, tetraciclina poate produce reacții adverse bucale (candidoză, eritem multiform, reacții lichenoide și lupoid). Utilizată la gravide în ultimele 4 luni de sarcină sau la copii până la 7-9 ani poate produce, datorită acumulării în osse și dinți, colorarea galbenă, ireversibilă a dinților hipoplazii ale smalțului, creșterea frecvenței cariilor, tulburări de creștere. Este precizat că tetraciclina din sânge este transportată prin ramificațiile capilarelor din zona subodontoblastică până la nivelul arcurilor terminale dispuse între odontoblaste și predentină, unde chelaază ioni de calciu. Sub forma chelaților de calciu difuzează în stratul de mineralizare a dentinei, situat la joncțiunea dintre predentină și dentina mineralizată, unde formează

un complex stabil tetraciclină-calcu ortofosfat, care conferă dentinei o fluorescență galbenă în ultraviolet. Cu timpul, sub acțiunea luminii, complexul tetraciclină-calcu ortofosfat se transformă în AODC (4, 12-anhidro-4 oxo-4-dedimetilamino-tetraciclină), substanță roșie-maronie. Procesul explică intensificarea progresivă a culorii dinților atât la copii, pe măsură ce aceștia înaintază în vârstă, cât și la adulți care au folosit timp îndelungat tetraciclină.

Celelalte tetracicline din generația I-a au efecte comparabile, fiind însă puțin folosite.

Tetraciclinele din generația a 2-a, *doxiciclina* și *minociclina* au potență mai mare, sunt active față de unele tulpini microbiene rezistente la tetraciclinele din prima generație, au biodisponibilitate superioară după administrarea orală (sunt puțin influențate de alimente sau prezența cationilor bivalenți Ca^{2+} , Mg^{2+} și Fe^{2+} , au penetrabilitate tisulară superioară, mențin concentrații active perioade mai îndelungate și au toxicitate mai mică.

Doxiciclina (*Vibramin*®) este tetraciclină de elecție în perioadele acute ale bronșitelor cronice, având eficacitate superioară față de pneumococ, stafilococ și H. influenae și realizând concentrații active în țesutul pulmonar și secrețiile bronșice. Are absorbție digestivă bună, timp de înjumătățire lung (17-20 de ore). Se elimină prin scaun și parțial renal sub formă inactivă (nu produce disbioze intestinale și nu este eficient în infecțiile urinare). Se administrează oral 100 mg la 12 ore primele 24 de ore, apoi 100 mg/zi în priză unică.

Doxiciclina Ryciat (*Pertosiar*®) aplicată pe un suport polimeric biodegradabil (85%) se administrează subgingival în periodontite hemoragice timp de 9-12 luni. Ea scade numărul și mărimea pungilor cu puroi și reduce sângerarea. *Doxiciclina* aplicată în irigații subgingivale este mai eficientă decât pe cale sistemică, dar mai puțin eficientă decât fibrele de tetraciclină.

Minociclina este asemănătoare ca spectru de activitate și particularități farmacocinetice cu doxiciclina. Poate fi mai eficientă în acneea rebelă, distribuția în derm fiind mai bună. Ca reacție adversă poate fi toxicitatea pentru ramura vestibulară V-II-a (greață, amețeli, vertij). La adulți produce pigmentarea dinților și a mucoasei bucale.

Pe cale parenterală, se poate administra, în special intravenos, în acest sens fiind recomandată *doxiciclina*, în doză inițială de 200 mg, o dată sau de două ori/zi și ulterior 100-200 mg/zi, într-o singură priză.

Efectele adverse pot interesa tractul gastrointestinal (efecte de tip iritativ sau consecutive disbiozei, supresia florei normale permite dezvoltarea *Pseudomonas*, *Proteus*, stafilococilor, germinilor coliformi rezistenți sau a *Candida*). Mai pot apărea tulburări ale structurii oaselor și dinților, consecutiv chelării calciului de către tetracicline, în special la copii sub 8 ani. Alte efecte adverse sunt reprezentate de toxicitatea hepatică, toxicitatea renală, leziuni endovasculare, fotosensibilizare și leziuni vestibulare.

Tetraciclinele se contraindică la femeile gravide și la copii până la vârsta de 8 ani, pentru că produc malformații, discromii și cari dentare.

17.5. Cloramfenicolul (Levomicetina)

Cloramfenicolul este un antibiotic produs de *Streptomyces venezuelae*, obținut actualmente și prin sinteză. Este un antibiotic cu *spectru larg* (majoritatea germenilor gram-pozitivi și gram-negativi, ca și numeroși germeni anaerobi, inclusiv *Bacteroides fragilis*) și acțiune bacteriostatică secundară inhibării sintezei proteice bacteriene prin fixarea pe subunitatea 50 S a ribozomilor 70 S.

Azi rezistența bacteriană la cloramfenicol este frecventă, ceea ce a redus mult utilizarea acestui antibiotic. Rezistența este mediată plasmidic și se datorează unei acetiltransferaze care împiedică fixarea antibioticului pe subunitățile ribozomale bacteriene.

Din punct de vedere *farmacocmetic* are disponibilitate ridicată (75-90%) după administrare orală, se leagă de proteinele plasmatice în raport de 50-55%, distribuție tisulară largă. Datorită liposolubității mari, trece ușor BHE, realizând concentrații active în creier și LCR. Este metabolizat majoritar hepatic prin glucuronoconjugare, iar metabolitul este eliminat urinar prin secreție tubulară.

Actualmente cloramfenicolul este un *antibiotic de rezervă*, puțin folosit datorită potențialului toxic rid. ca. Principalele *reacții adverse* sunt *deprimarea hematopoietice cu pancitopenie* ajungându-se până la aplazie medulară (cu patogenie probabil idiosincrazică) și „*sindromul cenușiu*”, la nou-născut în cazul dozelor ridicate, constând în anorexie, vomă, distensie abdominală, culoare cenușie a pielii, letargie și mortalitate de 40-50%. Mai rar pot apărea *stomatită, diaree, nevruș optică, confuzie mintală*. Sindromul cenușiu se datorează imaturității enzimatice hepatice și imposibilității de a se realiza glucuronoconjugarea acestui antibiotic.

Cloramfenicolul este *indicat* în infecții grave cu germeni insensibili la alte antibiotice: febră tifoidă, meningite, abcese cerebrale, septicemii cu punct de plecare abdominal.

Cloramfenicolul poate fi administrat *oral*, sub formă de cloramfenicol palmitat, 1-4 g/zi fracționat la 6 ore, intravenos sub formă de cloramfenicol sodiu succinat, doze echivalente celor orale sau *topic* – unguente și soluții oftalmice sau otice conținând 1% de cloramfenicol.

Tiamfenicolul este un analog al cloramfenicolului, cu un potențial toxic mai mic care realizează concentrații active în urină și bilă.

17.6. Glicopeptidele

Antibioticele glicopeptidice sunt reprezentate de vancomicină, teicoplanină și ristomicina.

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic natural, activ numai față de germeni gram-pozitivi. Efectul bactericid se realizează prin împiedicarea consolidării peretelui bacterian (mecanism asemănător beta-lactaminelor) și inhibarea sintezei ARN citoplasmatic. Rezistența bacteriană se dezvoltă greu, iar toxicitatea în cazul dozelor uzuale este redusă. Dozele mari pot fi însă oto- și nefrot toxice.

Vancomicina se administrează intravenos, diluată, în perfuzie, câte 1-2 g/zi, fracționat în 2-4 prize, în infecțiile cu germeni gram-pozitivi rezistenți la alte anti-

biotice. Administrată oral (absorbție minimă) este eficientă în colita produsă de *Clostridium difficile*.

Se indică în infecții severe cu stafilococi meticilinorezistenți, în meningite meningococice rezistente la penicilină și în endocardite cu enterococ, la pacienți alergici la penicilină, administrată i.v., în doză de 1-1,5 g la interval de 12 ore.

La copii se administrează 10 mg/kg corp la intervale de 6 ore.

În colita pseudomembranoasă cu *Clostridium* sau stafilococi, vancomicina se administrează oral câte 125-500 mg la 6 ore, 7-10 zile.

În stomatologie, vancomicina este indicată pentru profilaxia endocarditei bacteriene la pacienți cu proteze valvulare cardiace sau la cei alergici la peniciline, care prezintă risc crescut de producere a endocarditei, ca rezultat al bacteriemiei de origine dentară. În aceste situații, vancomicina se administrează i.v. în perfuzie lentă de aproximativ o oră, în doză unică de 1 g, cu o oră înainte de procedura stomatologică. Vancomicina mai poate fi utilizată pentru reducerea frecvenței carurilor dentare (indicație controversată).

Teicoplanina este un alt antibiotic glicopeptidic natural, cu proprietăți și utilizări asemănătoare cu ale vancomicinei.

17.7. Antibioticele polipeptidice

Sunt polipeptide ciclice produse de diferiți bacili (*Bacillus polymyxa*, respectiv *Bacillus subtilis*).

Polimixinele sunt antibiotice cu acțiune bactericidă față de bacili gram-negativi. Acțiunea este consecutivă proprietății detergente care determină distrugerea membranelor bogate în fosatidiletanolamină a microbilor gram-negativi.

Spectrul antibacterian cuprinde bacterii gram-negative (*Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Bordetella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Au toxicitate crescută (nefro- și neurotoxicitate), fiind folosite limitat înedesebi, pentru efecte locale. Polimixinele se folosesc sub formă de polimixină B sulfat și polimixină E (Colistină[®]).

Polimixină B sulfat se folosește în administrare *orală*, în dispepsiile colibacilare la sugari și copii și, în administrare *locală*, de obicei asociată cu neomicina sau bacitracina, sub formă de unguente sau soluții (concentrație 10 000-100 000 U I/ml). Se administrează în leziuni cutanate infectate, otite externe, infecții oculare (doza este de 5 000-10 000 U I/g unguent).

Polimixinele se indică, de asemenea, în infecții cu germeni gram-negativi, aerobi ale tubului digestiv la pacienți imuno-deprimati.

Polimixină E are acțiune și indicații asemănătoare, fiind însă ceva mai bine suportată.

Polimixină M se administrează *intern* în enterocolite infectioase și dizenterie, deoarece preparatul practic nu se absoarbe, pe parcursul a 5-10 zile câte 500 000-1 000 000 U. A. de 4-6 ori pe zi. *Local* sub formă de unguent sau soluții se indică în tratamentul plăgilor infectate, otită, ulcere corneene, produse de bacilul proteic. Se utilizează rar.

Este *contraindicat* în insuficiență renală, miastenă, botulism.

După administrarea orală a *polimixinet F*, în doze mai mari de 600 000 U I/zi, pot apărea greață, vomă și diaree.

Polimixinele administrate parenteral, pot să provoace parestezii, neordonare motorie, paralizie respiratorie (se combate prin administrare de gluconat de calciu), afectare tubulară renală cu proteinurie, hematurie și cilindruire. Polimixinele nu se utilizează sistemic în stomatologie, dar intră în unele paste pentru canalul radicular.

Bacitracina este un polipeptid ciclic produs de *Bacillus subtilis*. Are spectru de activitate asemănătoare benzilpenicilinei, cu acțiune de tip degenerativ-bactericid, prin împiedicarea formării peretelui bacterian. Din cauza nefrototoxicității marcate se folosește numai local, în afecțiuni oftalmologice sau cutanate (de obicei asociată cu neomicină și sau polimixină) sau administrată oral pentru sterilizarea intestinului (nu se absoarbe digestiv).

17.8. Antibioticele lincosamide

Lincosamidele sunt reprezentate de lincomicină și clindamicină.

Clindamicina, antibiotic cu structură asemănătoare eritromicinei, are spectru de activitate mai larg cuprinzând și germeni anaerobi: *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*, majoritatea speciilor de *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* (streptococi anaerobi), specii de *Peptococcus* și *Actinomyces israelii*.

Efectul, de tip bacteriostatic și uneori bactericid, este consecința inhibării sintezei proteice la nivelul celulelor bacteriene prin mecanism similar eritromicinei.

Clindamicina, administrabilă atât oral cât și parenteral (i.m., i.v.), realizează concentrații active în țesuturile moi și oase, ca și în lichidele pleural, sinovial, prostatic. Pătrunde în abcese. Se elimină în principal biliar. Dozele uzuale, pentru adulți sunt de 150-300 mg la 6 ore.

Poate produce reacții adverse gastrointestinale (greață, vărsături, crampe abdominale, diaree, glosită, stomatită și chiar colită pseudomembranoasă gravă), sanguine (neutropenie, trombocitopenie, agranulocitoză), reacții alergice. Ca și alte antibiotice, poate favoriza apariția suprainfecțiilor cu *Candida albicans*.

Clindamicina este un antibiotic de rezervă util, deosebi în infecțiile grave cu anaerobi. În stomatologie este utilă în infecțiile bucale cu anaerobi, deosebi, cu *B. fragilis*. Este folosită cu succes în periodontita refractară cu *Peptostreptococcus*, *streptococi beta-hemolitici* sau germeni anaerobi. Este indicată, de asemenea, în abcesul parodontal acut la pacienți cu alergie la penicilină.

Afară de acestea, se poate administra în osteomielite, alveolite, afecțiuni inflamatorii ale țesuturilor parodontale (ex. local, în periodontita refractară la vârstnici), pentru profilaxia complicațiilor infecțioase în endodonție și stomatologia chirurgicală, prevenirea endocarditei infecțioase.

Lincomicina este un antibiotic natural, cu spectru antimicrobian asemănător clindamicinei. Datorită reacțiilor adverse severe este actualmente relativ puțin folosit.

17.9 Ansamicinele

Ansamicinele posedă capacitatea de a deregla sinteza ARN-ului bacterian. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea ARN-polimerazei, enzima implicată în sinteza ARN bacterian. Prin acest mecanism *rifampicina* împiedică biosinteza de noi molecule de ARN. Are și acțiune imunodepresivă.

Ansamicinele au spectru larg de acțiune; sunt preparate de prima linie în tratamentul tuberculozei. Spectrul antibacterian include *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii atipice de diverse tipuri, coci gram-pozitivi stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi, coci gram-negativi meningococi gonococi *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Legionella* bacili gram-pozitivi *Clostridium* Spp. *Bacillus anthracis*. Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gram-negative. În condiții de monoterapie, la rifampicină, repede se dezvoltă rezistența. Din aceste considerente au indicații de administrare restrânse.

Indicații: tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase); lepră (în asociere cu dapsonă), infecții stafilococice (endocardită, osteomielită, artrită septică) în asociere cu alte antibiotice, bruceloză (în asociere cu doxiciclină), pneumonie cu *Legionella* (în asociere cu macrolide), pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor *A. meningitidis*).

Ansamicinele sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate la preparat; insuficiență hepatică, insuficiență renală, sarcină și perioada de lactație.

Reacții adverse: afectarea toxică a ficatului cu creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie, dereglări dispeptice, grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale, reacții alergice - urticarie, edem Quincke, artralgi, febră, din partea SNC -

cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie, din partea rinichilor - nefrită interstițială, reacții imunoalergice - trombocitopenie, anemie hemolitică.

Pe fondalul tratamentului cu rifampicină, sputa, lacrimile, urina, masele fecale pot fi colorate în culoarea roșie, lentilele de contact - de asemenea, se pot colora.

Principali reprezentanți ai ansamicinelor sunt rifampicina și rifabutină.

17.10. Streptograminele

Sunt o grupă de antibiotice antibacteriene din care se utilizează asocierea *quinupristina/dalfopristina* (*Synercid*[®]). Quinupristina este streptogramina B, iar dalfopristina este streptogramina A. Această asociere se face în proporția 30/70. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea sintezei de proteine bacteriene prin legarea antibioticului de subunitatea 50S a ribozomului bacterian. Se administrează numai intravenos în injecții la 8 ore interval, dar mai frecvent în perfuzie. Se metabolizează hepatic prin conjugare. Doza la adult este de 7,5 mg/kg la 8 ore. Este un antibiotic activ față de *Legionella*, *Chlamydia*, *S. Pneumoniae*, *E. faecium*.

Se utilizează mai ales în infecțiile cu *E. faecium* rezistent la alte medicamente, inclusiv la vancomicină. Reacțiile adverse cele mai întâlnite sunt flebite, durere la locul de administrare, artralgi și mialgi.

17.11. Lipopeptidele

Sunt o grupă de medicamente descoperite în urmă cu circa 25 de ani și care au o origine naturală. Din această grupă se utilizează daptomicina care este o lipopeptidă ciclică extrasă din *Streptomyces roseosporus*.

Daptomicina este un antibiotic bactericid. Mecanismul său de acțiune constă în legarea de membrana bacteriană și, consecutiv, legării se produce perturbarea depolarizării membranare, pierderea potențialului membranar și moartea bacteriei.

Spectrul de acțiune cuprinde germeni gram-pozitivi aerobi și anaerobi.

Se administrează pe cale parenterală, deoarece are o absorbție foarte scăzută dacă este administrată pe cale digestivă. Se utilizează, mai ales, în infecțiile pielii și țesuturilor moi provocate de *S. aureus* meticilinorezistent (tab. 71). Față de *E. faecalis* are o eficiență asemănătoare cu vancomicina. Cele mai importante reacții adverse sunt: neuropatie periferică cu degenerarea axonală (care apare uneori la doze mari) și leziuni ale unor fibre musculare cu apariția unei miopatii specifice.

Tabelul 71

Antibioticele

Nr. din	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Benzilpenicilina sodică Benzylpenicillinum	Pulbere uscată parenterală în flacoane, câte 250000, 500000, 1 000000, 5 000000 și 10 000000 UA	Se dizolvă în apă pentru injecții sau soluție izotonică de clorură sodică sau soluție 0,25% de procaină Intramuscular, fiecare 4-6 ore. Doza pentru o dată - 5.000000 UA și mai mult Intravenos, câte 2.000000-5.000000 UA (în 100-200 ml) soluție izotonică de clorură sodică sau glucoză) de 1-2 ori pe zi (de asociat cu administrare intramusculară)
2	Benzatin benzilpenicilină Benzathin Benzylpenicillinum	Pulbere uscată parenterală în flacoane, câte 300000, 600000, 1 200000 și 2.400000 UA	Conținutul flaconului se dizolvă în 5 ml de solvent. Numai intramuscular o dată în urmă înainte de administrare flaconul se agită minuțios.
3	Fenoximetilpenicilină Phenoxymethylpenicillinum	Comprimat, câte 0,1, 0,25 și 0,5 g Comprimat, câte 400000 și 800000 UI. Flacoane, sirop, câte 60 ml (5 ml - 400000 UI).	Câte 2 comprimate (și mai mult) de 4-6 ori pe zi cu 1-1 oră înainte de masă. De dozat conform instrucțiuni (cu lingurița de măsură)

4.	Ampicilină Ampic. linum	Comprimat (capsule), câte 0,125 (solubile), 0,25 și 0,5 g Flacoane (pulbere, granule), câte 5,0; 10,0, 18,0 și 30,0 g Flacoane, câte 0,25; 0,5; 1,0 și 2,0 g de substanță uscată. Flacoane câte 5,0 g substanță uscată.	Intern, câte 2 comprimate (capsule) de 4-6 ori pe zi (până la mese). Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 2 ml de solvent), câte 0,2-0,5 g de preparat de 4-6 ori pe zi Intravenos (conținutul flaconului se dizolvă în 250-500 ml soluție izotonică de NaCl) prin perfuzie Intravenos (conținutul flaconului se dizolvă în 250-500 ml soluție izotonică de clorură de sodiu) prin perfuzie
5	Amoxicilină Amox.cillinum	Comprimat (capsule), câte 0,125, 0,25, 0,375, 0,5; 0,75 și 1,0 g Flacoane (pulbere pentru prepararea suspensiei) – 125 mg/5ml și 250 mg/5ml). Flacoane, pulbere câte 0,5 și 1,0 g	Intern, câte 0,5-1,0 de 2-3 ori pe zi Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 5 ml de solvent atașat), câte 1,0 g de 2 ori pe zi. Intravenos (conținutul flaconului se dizolvă în 100-200 ml soluție 0,9% de clorură de sodiu), câte 2,0 g (până la 12,0 g) pe zi prin perfuzie
6.	Carbenicilină Carbenicillinum	Flacone, pulbere câte 1,0 și 2,0 g.	Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 2 ml apă injectabilă) câte 1,0-4,0 de 4-6 ori pe zi. Intravenos conform instrucțiunii atașate
7	Cefalexină Cefalexinum	Comprimat (capsule), câte 0,25, 0,5, și 1,0 g. Pulbere în flacoane pentru prepararea suspensiei – 125 mg/5 ml și 250 mg/5 ml).	Câte 1-2 comprimate (capsule) de 4 ori pe zi. Intern (de dizolvat și dozat conform instrucțiunii atașate).
8	Cefradin Cefradinum	Capsule, câte 0,5 g Pulbere în flacoane, câte 1,0 g.	Câte 1 capsulă de 4 ori pe zi (sau 2 capsule de 2 ori pe zi). Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 4 ml apă injectabilă), câte 0,5-1,0 g de 4 ori pe zi Intravenos (conținutul flaconului se dizolvă în 10 ml apă injectabilă) lent, câte 0,5-1,0 g de 4 ori pe zi

9.	Cefuroxim Cefuroximum	Flacoane, pulbere, câte 0,25, 0,75 și 1,5 g.	Intramuscular (intravenos), câte 0,75-1,5 g de 3-4 ori pe zi (conform instrucțiunii).
10	Sulfat de gentamicină Gentamicin sulfas	Flacoane, pulbere, câte 0,8g. Fiole, soluție 2%, 4% și 6% câte 1 ml și 2 ml. Unguente (cremă) 0,1% și 0,3% câte 10,0, 15,0 și 25,0 g. Aerosol 0,1%, câte 40 ml Colir 0,3%, câte 1,5 ml și 10 ml.	Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 2 ml apă injectabilă), câte 1 ml de 2-3 ori pe zi. Intravenos, câte 1 ml de 2-3 ori pe zi De aplicat pe porțiunea afectată de 2-3 ori pe zi De aplicat pe porțiunea afectată de 3-4 ori pe zi Câte 1-2 picături în sacul conjunctival de 3-4 ori pe zi
11.	Eritromicină Erythromycinum	Comprimat (capsule), câte 0,1, 0,2, 0,25 și 0,4 g. Comprimat, câte 0,5 g. Pulbere în flacoane (cu volum de 60 ml și 100 ml) pentru prepararea suspensiei. Unguente oftalmice 1%, câte 3,0 și 7,0 g. Unguente 1% și 2%, câte 15,0; 20,0 și 30,0 g. Flacoane, soluție 4%, câte 30 ml și 100 ml.	Câte 1-2 comprimate (capsule) de 0,25-0,5 g de 4-6 ori pe zi (cu 1-1½ ore înainte de mese). Câte 1 comprimat de 4 ori pe zi (în timpul mesei, remestecând). Intern (de dizolvat și de dozat conform instrucțiunii). Retropalpebral de 3-5 ori pe zi Pe porțiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi. Pe porțiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi.
12.	Clarithromicină Clarithromycinum	Comprimat, câte 0,25 și 0,5 g. Flacoane, pulbere câte 0,5 g.	Câte 1-2 comprimate de 2 ori pe zi Intravenos, o dată pe zi (conform instrucțiunii).
13	Azitromicină Azithromycinum	Comprimat, câte 0,125 și 0,5 g. Capsule, câte 0,25 g. Pulbere în flacoane pentru prepararea suspensiei 100 mg/5 ml și 200 mg/5 ml.	Prima zi - 0,5 g o dată pe zi, de la a 2-a zi până la a 5-a zi - 0,25 g o dată pe zi (cu 1 oră înainte sau peste 2 ore după mese). Intern (de dizolvat și de dozat conform instrucțiunii).

14	Doxicetina Doxycyclinum	Capsule, câte 0,05 g. Comprimate (capsule), câte 0,1 și 0,2 g. Flacoane, sirop 1% câte 60 ml Flacoane, pulbere, câte 0,1 și 0,2 g.	Câte 2 capsule o dată pe zi (după mese). Câte 1 comprimat (capsulă) o dată pe zi (după mese). Câte 1-2 lingurițe o dată pe zi. Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 100-200 ml soluție de 0,9% de clorură de sodiu) prin perfuzie de 1-2 ori pe zi
15	Candamicina Clindamycinum	Capsule, câte 0,075, 0,15 și 0,3 g. Fiole, soluție 15%, câte 2 ml; 4 ml și 6 ml. Cremă (gel) 1%, câte 30,0 g. Cremă 2%, câte 20,0 g și 40,0 g. Supozitoare vaginale, câte 0,1 g.	Câte 1-2 capsule de 4 ori pe zi. Intramuscular câte 2 ml de 2 ori pe zi. Intravenos, câte 2 ml (cu 50 ml soluție de 0,9% de clorură de sodiu) prin perfuzie de 2 ori pe zi Pe porțiunile afectate ale pielii (strat subțire) de 2 ori pe zi Intravaginal, câte 5,0 g înainte de somn. Câte 1 supozitor intravaginal înainte de somn.
16	Vancomicina Vancomycinum	Pulbere în fiole (flacoane), câte 0,5 și 1,0 g	Numai intravenos, câte 0,5 g (cu 250 ml soluție izotonică de clorură de sodiu) de 4 ori pe zi sau câte 1,0 g de preparat (cu 500 ml de solvent) de 2 ori pe zi
17	Polimixina B Polymyxinum B	Flacoane, pulbere, câte 250000 UA (0,025 g) și 500000 UA (0,05 g)	Intramuscular (conținutul flaconului se dizolvă în 1-2 ml soluție 0,5-1% de procaină), câte 1-2 ml de 3-4 ori pe zi Intravenos (conținutul flaconului se dizolvă în 200-300 ml soluție 5% de glucoză) prin perfuzie de 2 ori pe zi
18	Ofloxacina Ofloxacinum	Comprimate, câte 0,1 și 0,2 g. Flacoane, soluție 0,2% câte 100 ml. Supozitoare vaginale, câte 0,15 g.	Câte 1-2 comprimate de 2 ori pe zi (pe stomacul gol, nemestecând). Intravenos (cu 250 ml soluție 5% de glucoză) prin perfuzie câte 100 ml. Câte 1 supozitor intravaginal înainte de somn

Capitolul XVIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE CU STRUCTURĂ CHIMICĂ DIVERSĂ

Chinolonele antibacteriene

Sunt derivați de 4-chinolonă, care administrați oral au acțiune antibacteriană (tab. 72)

Clasificarea chinolonei se face în funcție de momentul apariției, în

- generația I: acid nalidixic;
- generația II: acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacină, rosoxacină;
- generația III: ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, fleroxacină, enoxacină.

O altă clasificare se consideră

- chinolone „vechi” acid nalidixic, acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacină;
- chinolone „noi” fluorochinolone
 - monofluorochinolone: ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacină, ofloxacina, nefloxacina;
 - difluorochinolone: difloxacina, lomefloxacina, sparfloxacina;
 - trifluorochinolone: fleroxacină.

Reprezentantul principal, acidul nalidixic (Negram®) se excretă rapid în urină unde realizează concentrații active, fără a avea efecte ant bacteriene sistemice. Are acțiune bactericidă asupra majorității germenilor gram-negativi ce produc infecții urinare, dar nu este eficace pe *Pseudomonas* și germenii gram-pozitivi. Poate fi, de asemenea, eficace pe unele tulpini de *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* și *Proteus*. Acționează prin inhibarea ADN-girazei bacteriene și, în special, a ADN-topoizomerasei II, consecința fiind alterarea funcției ADN cu oprirea diviziunii celulare și moartea germenilor sensibili.

Actualmente se folosesc analogi sintetici fluorinați ai acidului nalidixic — fluorochinolone

Spectrul antibacterian este diferit, în funcție de generația din care fac parte

- chinolonele „vechi” (acid nalidixic), au spectru antibacterian îngust, care cuprind doar unii bacili gram-negativi aerobi,
- chinolonele „noi”, fluorochinolonele, au spectru antibacterian larg, care cuprind
 - coci gram-pozitivi *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* (tulpini sensibile la meticilină); streptococul este mai puțin sensibil,
 - coci gram-negativi *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*,
 - bacili gram-negativi *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae*, *Moraxella*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa*,

- chlamidii: *Chlamidia trachomatis*,
- micoplasme: *Mycoplasma pneumoniae*,
- micobacterii: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*, sunt moderat sensibili

Indicații:

Fluorochinolonele sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili

- infecții urinare necomplicate și complicate, inclusiv cu *Pseudomonas aeruginosa*,
- prostatită bacteriană,
- profilaxia cistitei recurente la femei,
- infecții cu *N. gonorrhoeae*, inclusiv cu germeni rezistenți la penicilină uretrită, proctită, faringită, cervicită (o singură doză adm. intrată rezolvă aceste infecții în proporție de 100%),
- infecții gastrointestinale: diareea călătorilor, gastroenterită cu *Salmonella*, dizenteria bacilară, febră tifoidă,
- infecții pulmonare: episoade acute ale bronșitei cronice, exacerbări ale fibrozei chistice, pneumonii nosocomiale (se asociază cu o aminoglicozidă când este suspectat *Pseudomonas aeruginosa*),
- osteomielită cronică,
- infecții ale pielii cu bacili gram-negativi,
- pentru prevenirea infecțiilor cu bacil gram-negativi la bolnavi neutropenici,
- tuberculoză pulmonară: ofloxacină, ciprofloxacină

În stomatologie fluorochinolonele se utilizează sistemic în procesele infecto-inflamatorii grave în regiunea maxilofacială

Reacțiile adverse sunt rare, fluorochinolonele fiind bine suportate

- aparatul digestiv: greață, vomă, diaree, rar colită cu *Clostridium difficile*,
- SNC: convulsii, delir, halucinații,
- reacții alergice: erupții cutanate pruriginoase, fotosensibilizare (pefloxacină și fleroxacină), urticarie, edem angioneurotic, reacții anafilactice, vasculită,
- sânge: leucopenie, eozinofilie;
- alte reacții adverse (rare): cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută,
- eroziuni și leziuni la nivelul cartilajelor de creștere, evidențiate la animale de laborator (de aceea se folosesc cu prudență la copii mici)

Nitrofuranti și metenamina

Nitrofurantoina este un derivat de 5-nitrofuran cu acțiune bacteriostatică asupra majorității germinilor gram-pozitivi și gram-negativi din infecțiile urinare. Se absoarbe rapid după administrare orală și se excretă rapid în urină, unde realizează concentrații active. Este utilizat în tratamentul infecțiilor urinare acute, câte 100 mg la 6 ore administrate după mese, sau pentru profilaxia de durată a infecțiilor urinare cronice recurente, câte 100 mg, zi.

Nitrofurarul este activ față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative. Se utilizează numai topic pentru gargarizare, spălături ale plăgilor, inclusiv purulente (soluție apoasă 1:5000, soluție alcoolică 1:1500, unguent 0,2%).

În stomatologie se folosește pentru antiseptia mucoasei bucale, buzunarelor parodontale, cavităților cariate, canalelor radiculare și plăgilor infectate.

Furazolidona este un derivat nitrofuranic activ ca antibacterian în infecțiile tubului digestiv.

Metenamina este un antiseptic al căilor urinare care acționează prin eliberarea de formaldehidă în urina acidă. După administrare orală se elimină rapid în urină. *Proteusul*, care alcalinizează urina prin eliberarea hidroxidului de amoniu din uree, este rezistent la acțiunea metenaminei. Este indicată în infecții urinare cronice, în special la boala cu sondă vezicală.

În stomatologie se folosește în asociere cu trimecaină sub formă de aplicații în procesele patologice ale mucoasei bucale însoțite de dureri pronunțate (exemplu, stomatita ulcerasă etc.).

Tabelul 72

Substanțele antimicrobiene cu structură chimică diversă

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1.	Ofloxacina Ofloxacinum	Comprimat obducte, câte 0,2 g	Peroral, câte 0,2 g (1 comprimat) de 2 ori în zi
2	Ciprofloxacina Ciprofloxacinum	Comprimat obducte, 0,25, 0,5, 0,75 g. Flacoane 30 și 100 ml Fiole, sol. 1%-10 ml	Peroral, câte 0,125-0,5 g de 2 ori în zi Intravenos, câte 0,1, 0,2 g. Conținutul preparatului se dizolvă în sol. izotonică NaCl sau sol. 5% glucoză
3	Clorchinaldol Chlorchinaldolum	Comprimat obducte, 0,1 g Comprimat pentru copii, 0,03 g Granule, 0,5 și 1,0 g	Intern, câte 0,2 g de 3 ori pe zi.
4.	Nitroxolină Nitroxolinum (S-NOK)	Comprimat, 0,05 g	Intern, câte 2 comprimate 4 ori pe zi
5	Nitrofurul (Furacilina) Nitrofurulum	Pulbere, comprimate pentru administrare internă, câte 0,1 g și pentru pregătirea soluțiilor, câte 0,02 g. Unguent, 0,2%.	Intern, câte 0,1 g de 3-5 ori pe zi. Extern, soluție 0,02% și unguent 0,2%.
6.	Furazolidon Furazolidonum	Comprimat, câte 0,05 g	Intern, câte 1-2 comprimate de 4 ori pe zi
7	Nifuroxazidă Nifuroxazidum	Comprimat, 0,1 g, suspensie pentru uz intern 220 mg/5ml, flacon 90 ml	Câte 2 comprimate de 4 ori pe zi sau 5 ml suspensie de 4 ori pe zi.
8.	Dioxidină Dioxydinum	Soluție 1% în fiole 10 ml pentru uz topic, soluție 0,5%, fiole 10 și 20 ml pentru utilizare i/v, unguent, 5% în tuburi 25 și 50 g	Local și, pentru introducerea în cavități soluție 1%, i/v soluție 0,5% unguentul se aplică pe plagă, piele

Capitolul XIX. CHIMIOTERAPICELE ANTIFUNGICE

Actualmente sunt cunoscute mai mult de 400 tipuri de ciuperci care pot provoca la om boli micotice - micoze. În țara noastră se întâlnesc numai unii germeni micotici. Că surse de contaminare poate fi mediul ambiant (solul, plantele etc.), oamenii bolnavi, animalele domestice. Infecțarea are loc prin pielea lezată, tractul gastrointestinal, căile respiratorii și genitale externe. Totodată, pe pielea omului, în căile respiratorii superioare, tubul digestiv saprofiteză permanent germenii potențiali ai unui șir de micoze - mai ales, ciupercile (*Candida*). Când (ie botâtoritoare a transformării florei saprofite în patogenă este scăderea rezistenței organismului în imunodeficiențe (boli grave, utilizarea hormonilor și citostaticeelor, unor antibiotice).

În dependență de localizare micozele se subdivid în două grupe:

1. *Micozele superficiale* - afectarea pielii, unghiilor, părului, mucoaselor externe (cavități bucale, laringiene, ochilor, organelor sexuale externe). Micozele superficiale sunt mai răspândite și devin cauza a 4-10% din adresările primare la dermatolog. Ele sunt provocate de dermatomicete (epidermofitii, trichofitii, microsporie), ciupercile (*Candida* (candidoză), *Mucor* (aspergiloză etc.). Dacă este accesibilă acțiunea directă asupra porțiunilor lezate, ea trebuie considerată ca preferabilă și obligatorie, însă această metodă poate fi insuficientă și, în acest caz, se suplimentează cu administrarea perorală a preparatelor respective.

2. *Micozele profunde sau sistemice* se manifestă prin lezarea organelor interne: pulmonilor, ficatului, aparatului osteoarticular, nodulilor limfatici, tractului gastrointestinal, creierului și meningelor, procesului generalizat de tipul sepsisului. Micozele sistemice se întâlnesc cu mult mai rar și se supun dificil tratamentului. Mai mult de jumătate din ele (după unele date până la 75%) este rezultatul activizării (*Candida* (pseudoleveri) saprofite. Cu mult mai rar micozele sunt produse de ciuperci mai specifice precum agenții de coccidioidoză, criptococoză, sporotricoză, histoplasmoză, blastomiază etc.

Antifungicele (antimicoticele) sunt medicamente din diverse grupe (antibiotice sau preparate sintetice), care au acțiune fungicidă sau fungistatică. Sunt folosite în administrarea sistemică, în micozele sistemice sau în aplicare locală, în micozele localizate inclusiv la nivelul cavității bucale. Pot intra în componența unor ape buvabile folosite în stomatologie pentru prevenirea candidozei orale sau ca alternativă la tratamentul cu antifungice convenționale (tab. 71).

Clasificarea antifungicelor după structura chimică

A. Antibiotice antimicotice: grizeofulvină, nistatină, levorină, natamicină, amfotericină B, amfoglucamină.

B. Antimicotice de sinteză.

1. Derivați de imidazol: ketoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, izoconazol, tioconazol, oxiconazol, bifoconazol, sulconazol etc.
2. Derivați de triazol: fluconazol, itraconazol, terconazol,
3. Acizi grași: acidul undecilenic, undecilenatul de zinc,
4. Alilaminele: naftifină, terbinafină,
5. Morfoline: amarolfină,
6. Tiocarbamilidele halogenate: fluonilidă,
7. Acizi fenoli: bucloramidă
8. Diverse structuri: tolnaftat, toleciat, ciclopiroxolamină, flucitozină, caspofungină etc.

Clasificarea antimicoticeelor după modul de administrare

- I. Exclusiv local:** econazol, izoconazol, bifoconazol, tioconazol, naftifină, tolnaftat, toleciat, amarolfină, ciclopiroxolamină, acid undecilenic, iod, rezorcină, acid salicilic, bucloramidă, fluonilidă, clemizol, terconazol, oxiconazol
- II. Exclusiv sistemic:** grizeofulvină, itraconazol, fluconazol, voriconazol, flucitozină
- III. Local și sistemic:** ketoconazol, terbinafină, amfotericina B, miconazol, natamicină, nistatină, clotrimazol

*Tabelul 73***Clasificarea principalilor agenți antimicotici după mecanismul de acțiune**

<i>Mecanismul de acțiune</i>	<i>Agentul antifungic</i>		<i>Calea de administrare</i>
Dezorganizează membrana celulară fungică	Poliene	Amfotericina B	i.v., local (nu se absoarbe digestiv)
		Nistatină	local, pe cale bucală * (nu se absoarbe digestiv)
		Natamicină	local
	Azoli	Ketoconazol	intern, local
		Clotrimazol	local, pe cale bucală *
		Miconazol	intern, local, pe cale bucală
		Itraconazol	intern
		Fluconazol	intern
	Alilamine	Terbinafină	intern, local
Inhibă mitoză celulelor fungice	Grizeofulvină		intern
Inhibă sinteza ADN fungic	Flucitozină		intern

Notă, * - administrarea se face sub formă de pastile pentru supt (după I.C. Constantinescu, 2000)

Clasificarea antifungicelor după indicațiile pentru administrare

- I Medicamentele utilizate în candidomicoza tractului gastrointestinal (comprimate, capsule, caramelle): nistatină, levorină, natamcină, amfoglucamină, dequaliniu, Lariprom® (componenta: dequaliniu, lizocim); ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, fluconozină.
- II Medicamentele utilizate în afecțiunile micotice ale pielii și funereilor cutanate: grizeofulvină (comprimate, liniment), natamcină (comprimate, cremă), ketoconazol (comprimate, unguent, șampoan), itraconazol (capsule), terbinafină (lamisil) (comprimate, unguent, cremă), nistatină (unguent), levorină (unguent), levorină sodică (soluție, unguent, cremă, injecție), Primaflocort® (componenta: natamicină, neomicină, hidroclorizon), clorură de dequaliniu (unguent), soluție N-trolungina® (componenta: 2 clor-4-nitrofenol, trietilengcol, alcool etilic), clotrimazol (unguent, cremă, soluție), izoconazol (unguent, cremă), cremă Travocort® (componenta: izoconazol, deflucortolon), ketoconazol (unguent, cremă), miconazol (cremă), bifonazol (unguent, gel, soluție), econazol (cremă, gel, loșune, spray), tioconazol (cremă), oxiconazol (cremă), naftifină (soluție, cremă), ciclopirox (cremă, soluție), unguent / incundan® (componenta: acidul undecilenic, undecilenatul de zinc, amidul acidului salicilic), unguent Undecin® (componenta: acidul undecilenic, undecilenatul de cupru), unguent Microseptin® (componenta: acidul undecilenic, undecilenatul de zinc), octisal (unguent, soluție alcoolică), tolnaftat (unguent, pudră), anmarină (gel), tolcilat (pastă, cremă), riodoxol (unguent), amorolfină (cremă), nikkiden (soluție), hexetidină (soluție, aerosol).
- III Medicamentele utilizate în afecțiunile micotice ale vaginului: nistatină (supozitoare, comprimate vaginale), capsule Polygynax® (componenta: nistatină, neomicină polimixină B), levorină sodică (soluție), natamicină (supozitoare), clotrimazol (cremă, comprimate vaginale), izoconazol (supozitoare), ketoconazol (supozitoare), miconazol (supozitoare, comprimate vaginale), econazol (cremă, supozitoare), ciclopirox (supozitoare, cremă, soluție) (tab. 74).
- IV Medicamentele utilizate în micozile sistemice: amfotericina B (soluție injectabilă i.v.), amfoglucamină (comprimate), micoseptină (comprimate), ketoconazol (comprimate), miconazol (soluție injectabilă i.v.), fluconazol (comprimate, soluție injectabilă i.v.), itraconazol (capsule), fluconozină (comprimate, soluție injectabilă i.v.).

Alegera preparatului pentru tratamentul micozelor depinde de natura germenului (candidei), localizarea procesului și farmacocinetica substanței.

Amfotericina B este o macrohidă polienică, care se leagă de steroli din membrana celulei fungice (mai ales de ergosterol), determinând creșterea permeabilității membranei, urmată de scurgerea în exterior a diferitelor molecule mici și macromolecule, a unor ioni din interiorul celulei, fapt ce duce la moartea sau inhibarea multiplicării celulei. Este activă pe *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* și pe diferite specii de *Aspergillus*, *Blastomycetes*, *Coccidioides* etc.

Amfotericina B posedă și proprietăți imunostimulatoare asupra imunității umorale și celei celulare.

Indicații se administrează obișnuit intravenos, ca tratament de elecție al infecțiilor micotice sistemice rapid progresive la bolnavii imunodeprimați, (bolnavi de SIDA), candidozele sistemice, histoplasmoză, aspergiloză, septicemie și endocardită cu *Candida*, criptococoză etc., poate fi, de asemenea, administrată în lichidul cefalorahidian, în caz de meningită fungică. În candidozele cutaneo-mucoase se poate administra local, în concentrație de 3%. În candidozele intestinale se pot folosi pastile orale, întrucât nu se absoarbo digestiv.

În **practica stomatologică** amfotericina B se folosește pentru tratamentul infecțiilor micotice ale mucoasei orofaringiene (candidoză atrofică acută, candidoză cronică hiperplazică, stomatită indusă de proteză dentară) - pastile sau suspensie pentru administrare bucală, 10-100 mg la 6 ore, timp de cel puțin 2 săptămâni. Pentru tratamentul cheilitelor unguare se poate folosi un unguent cu amfotericina B în concentrație de 3%, care se aplică de 2-4 ori pe zi. Pentru tratamentul candidozelor cutanate se folosesc loțiuni sau creme cu amfotericină de 3%.

Ca reacții adverse poate produce febră (precedată eventual de hipotensiune, tahicardie, dispnee, frison) - apare frecvent la începutul tratamentului, apoi, cedează spontan sau după administrarea de hidrocortizon, azotemie (apare la 80% din pacienți, este tranzitorie, mai severă la cei cu funcție renală compromisă și dependentă de doză), anemie hipocromă normocitară reversibilă la suspendarea tratamentului, flebită la locul de injectare, mai pot apare vomă, anorexie, artralgi, mialgii, cefalee, aritmii cardiace. Cea mai redutabilă reacție adversă este reprezentată de afectarea toxică a tubilor renali, lent reversibilă la suspendarea tratamentului și manifestată la majoritatea indivizilor prin hematurie, cilindurie, hipomagnezemie și hipokaliemie cu acidoză (modificări BUN, slăbiciune musculară), valori crescute ale creatininei și ureei în sânge.

Este contraindicat în boli renale, hepatice, bolile sistemului sanguin și diabetul zaharat.

Amfoglucamina este un amestec de amfotericină B cu N-metilglucamină. După spectrul antifungic corespunde amfotericinei B. Este eficientă la utilizarea internă și se suportă relativ bine.

Indicații candidoza tractului gastrointestinal, la purtători de *Candida* intestinală, candidoza organelor interne, formele cronice și granulomatoase diseminate de candidoză, de asemenea, în coccidioză, criptococoză, blastomicoză etc.

În stomatologie se folosește în candidoza cronică a cavității bucale.

Se administrează peroral adulților câte 200 000 UA de 2 ori pe zi după mese, doza maximă alcătuiește până la 500 000 UA. Cura de tratament în formele localizate alcătuiește 10-14 zile, în formele generalizate - până la 3-4 săptămâni. La necesitate cura se poate repeta peste 5-7 zile.

Contraindicații ca și în cazul amfotericinei B.

Flucitozina (5-fluorocitozina) este un derivat de pirimidină fluorată (înrudită cu fluorouracilul și floxuridina). Exerciță acțiune fungistatică, spectru relativ îngust, care cuprinde majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans*, o parte a tulpi-

nilor speciilor de *Candida*, unele tulpini de *Aspergillus*, genurile *Cladosporium* și *Phialophora* (ciuperci inferioare), agenți cromoblastomicozei.

Mecanismul de acțiune - flucitozina pătrunde în celula fungilor sensibili cu ajutorul unei permeaze citozin sensibile. În celulă are loc dezaminarea flucitozinei în 5 fluorouracil (5-FU), care funcționează apoi ca un antimetabolit, împiedicând sinteza ADN. Totodată, 5-FU este metabolizat în nucleotidul 5-fluorouracil-ribozo-monofosfat, numit acid 5-fluorouridilic (5-FU-MP), care apoi parcurge două căi diferite: 1) o parte este incorporată în ARN-ul fungic, unde probabil are un efect toxic inhibând sinteza proteică a fungilor, 2) altă parte este transformată în deoxinucleotidul 5-fluorodeoxi uridin monofosfat, numit și acid 5-fluorodeoxiuridilic (5-FdUMP). Ultimul este un deoxinucleotid fals - un inhibitor puternic al timidilatsintetazei, enzimă care transformă deoxiuridin monofosfatul în deoxitimidin monofosfat (dT-MP), numit și acid timidilic, un component esențial al ARN-ului.

Indicații - candidoze (urinare, septicemie, granulome), criptococoze (pulmonare, meningeale), aspergiloze (limitat, numai anumite forme), cromoblastomicoze. Nu se administrează singură, pentru că fungii dezvoltă rapid rezistență. Se administrează împreună cu amfotericina B, această asociere fiind tratamentul de elecție în meningita cu *Candida*. La bolnavii cu insuficiență renală este necesară scăderea dozelor. Se administrează intern.

Reacții adverse - deprimă funcția măduvei osoase provocând leucopenie și trombocitopenie, poate provoca enterocolită severă (rar), crește nivelul seric al enzimelor hepatice (efect reversibil), mai puțin frecvent greață și diaree, mai rar vomă, erupții maculo-papulare, alopecie (în doze mari).

Nistatina este antibiotic polienic extras din culturile de *Streptomyces noursei*. Din punct de vedere structural și al mecanismului de acțiune este asemănătoare amfotericinei B. Administrată oral, se absoarbe în cantități mici, insuficient pentru acțiune sistemică - nu este inactivată în tubul digestiv, se elimină prin fecale în majoritate nemetabolizată. Dacă administrare topică (piele, mucoase) nu se absoarbe.

Acțiunea antimicotică se realizează prin mecanism asemănător amfotericinei B.

Spectrul antimicotic (îngust), cuprinde fungi implicați în micoze superficiale (levuri și fungi imperfecti) - *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor sporium audouinii*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* este inactivă față de actinomicete și bacterii.

Indicații - candidoze cutanomucoase, bucofaringiene, vulvovaginale, digestive, trichotizie pitiriazis versicolor. Pentru tratamentul candidozei orofaringiene se folosește 4-6 ml suspensie de 4 ori/zi la adult, instruind bolnavul să țină un timp oarecare suspensia în cavitatea bucală, apoi să-l înghită pentru a trata eventuala infecție a faringelui posterior și esofagului. Se mai poate folosi sub formă de pastile bucale a câte 100000 sau 500000 U/l - câte o pastilă la 6 ore, timp de cel puțin 2 săptămâni.

În administrare internă, nistatina este folosită pentru a scădea colonizarea intestinului cu *Candida*, astfel încât să se protejeze pacienții imunodeprimați de apariția candidozei gastrointestinale.

Medicamentul este bine tolerat, rar apar fenomene de intoleranță digestivă (greață, vomă, diaree).

Natamiciina este extrasă din culturile de *Streptomyces natalensis*. Se absoarbe redus după administrarea orală.

Manifestă proprietăți antifungice cu spectru larg: levuri și dermatofiți, de asemenea, *Aspergillus*.

Indicații: oral în candidoză intestinală, local în candidoză, tricomonază, cheratină fungică, micoze respiratorii (inhalator).

Reacții adverse: în general este bine suportată. Administrată oral poate produce greață, vomă, anorexie, diaree; administrată local uneori iritații.

Grizeofulvina este un fungistatic, acționând prin *legarea de proteinele microtubulare cu distrugerea fusului mitotic și inhibarea mitozei*. Se depune în celulele precursorale cheratinocitelor și persistă și în cheratinocitele adulte pe care le face rezistente la acțiunea fungilor. Pe măsură ce cheratina înestată se descuamează, este înlocuită cu alta nouă, sănătoasă.

Se absoarbe aproape pe deplin din tubul digestiv și pătrunde în straturile profunde ale pielii, matricele unghiilor, în partea paracuticulară a părului, protejând țesuturile de afectarea micotică.

Este eficient pentru tratarea infecțiilor micotice ale pielii, părului și unghiilor cu *Microsporum*, *Epidermophyton* și *Trichophyton*, dar nu cu *Candida*. Se administrează intern. Tratamentul este îndelungat, întrucât grizeofulvina se acumulează în straturile superficiale ale epidermei în concentrații fungicide numai peste 4-8 săptămâni. Absorbția digestivă crește în prezența grăsimilor alimentare. Doza obișnuită este de 500 mg - 1 g zi, tratamentul durează o lună pentru micozele pielii și părului, 6-9 luni pentru micozele unghiilor de la mână și 1 an pentru micozele unghiilor de la picioare (care pot să nu răspundă la tratament).

Ca reacții adverse poate produce cefalee, care apare frecvent la începutul tratamentului, dar se remite spontan pe parcurs, nevrită periferică (rareori), albuminurie; neutropenie, fotosensibilitate cutanată, vertij, insomnie, dezorientare, anorexie, greață, vomă, diaree, reacții alergice. În doze mari, medicamentul este teratogen și cancerigen la animalele de laborator, de aceea nu este recomandată folosirea pentru infecții locale ușoare care răspund la tratament local și nici nu se administrează în primul trimestru de sarcină.

Levorina este un antibiotic antimicotic polienic. Este mai eficient decât nistatina în privința fungilor *Candida*.

Indicații: infecții micotice ale mucoasei bucale, de asemenea, pentru prevenirea candidoinfecției secundare a cavității bucale.

Se utilizează local și intern. Local se folosește la adulți sub formă de suspensie apoasă (1:500) pentru clătiri bucale de 2-3 ori/zi pe parcursul a 15-20 zile. Este posibilă, de asemenea, întrebuintarea câte 500000 UA, care se absoarb timp de 10-15 min. Adulților li se administrează câte 1 comprimat 2-4 ori/zi, copiilor 3-10 ani câte ½ comprimat 3-4 ori/zi, 10-15 ani: câte ½ comprimat 3-4 ori/zi. Durata curei de tratament alcătuiește 7-12 zile.

La utilizarea internă adulților li se administrează câte 500000 UA 2-4 ori/zi, copiilor până la 2 ani - câte 25000 UA/kgc/zi, 2-6 ani - 20000 UA/kgc/zi, după 6 ani - câte 200000-250000 UA de 3-4 ori/zi. Curs de tratament este de 7-12 zile. Intervalul între cure constituie 5-7 zile.

Unguentul cu levorină conține 500000 I.A la 1 g. Se aplică pe porțiunile lezate ale buzelor în regiunea cheilitelor 1-2 ori/zi 10-15 zile și mai mult. Se asociază cu utilizarea internă.

Levorina sodică se folosește local sub formă de inhalaji de aerosol câte 15-20 de min de 1-3 ori/zi, timp de 7-10 zile.

Reacții adverse - posibil tulburări dispeptice și reacții alergice.

Contraindicații - bolile hepatice, ale tubului digestiv de natură nefungică, sarcina.

Imidazoli și triazoli au același spectru și mecanism de acțiune - *inhibă sinteza ergosterolului din membrana citoplasmatică*, inhibând astfel multiplicarea fungilor. Se pot folosi și topic. Triazoli sunt mai bine tolerați.

Ketoconazolul - derivat de imidazol, fungicid cu spectru larg, activ în micoze superficiale și sistemice, se absoarbe digestiv, absorbția fiind mai bună în pH-ul acid. Biodisponibilitatea scade dacă se administrează împreună cu medicamente antiacide. Se concentrează în keratinizate și fluidul vaginal. Nu pătrunde în lichidul cefalorahidian. Intră în competiție cu ciclosporina pentru metabolizarea hepatică, ca urmare crește concentrația plasmatică a acesteia, cu risc de nefrotoxicitate. De asemenea, crește efectul anticoagulantelor orale, rifampicina îi scade concentrația plasmatică cu până la 50%.

Este indicat (avantaj) în micozile cronice (efectul apare lent și este de durată) și mai puțin în cele acute. Micoze sistemice și de organ: blastomicoze, histoplasmoză, coccidioidoză, paracoccidioidoză, când doze cutaneomucoase, orale, esologice, vaginale, micoze ale pielii: părului și mucoaselor rezistente la tratament local. Este indicat în astfel de lezări ale mucoasei bucale provocate de *Candida*, precum candidoza pseudomembranoasă acută, candidoza atrofică acută și cronică, candidoza hiperplastică.

Doza obișnuită este de 400 mg o dată/zi la masă. Tratamentul are durată variabilă: 5 zile pentru vulvovaginită candidozică, 2 luni pentru histoplasmoză. Poate fi utilizat și local în infecții fungice ușoare ale pielii, sub formă de cremă 2%. Durata tratamentului în candidoza mucoasei bucale și pielii alcătuiește 2-3 săptămâni.

Pentru profilaxia candidozei (de exemplu, în tratamentul cu antibiotice) adulților li se administrează câte 400 mg/zi, copilor - 4-8 mg/kgc/zi.

Reacții adverse - Provoacă frecvent tulburări digestive (anorexie, greață, vomă, diaree) dependente de doză. Uneori - creșterea reversibilă a transaminazelor hepatice în ser, rar hepatită gravă, reacții alergice cutanate, tulburări endocrine, tulburări menstruale, ginecomastie, tulburări sexuale, azospermie, cefalee, vertij, rar fotofobie. Este teratogen la animalele de laborator deci, trebuie evitat la femeile însărcinate. De asemenea, este contraindicat în intoleranța preparatului, bolile hepatice cronice și în perioade de alăptare.

Itraconazolul este un triazol antifungic sintetic cu spectru larg pentru utilizare sistemică. Acționează asupra dermatofitelor de asemenea, asupra *Candida* (inclusiv, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*). Față de preparat sunt sensibile de asemenea, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* etc. Este mai bine tolerat decât ketoconazolul.

Indicații: micozele orofaringiene (inclusiv bolnavii imunocompromiși), cutanate, ochilor, candidoză vulvovaginală, de asemenea, în candidoze sistemice și alte micoze.

Se folosește în administrare internă. În candidoza cavității bucale adulților se administrează câte 100 mg o dată pe zi pe parcursul a 15 zile.

În alte micoze se indică câte 100-200 mg/zi timp de câteva săptămâni sau luni. Pentru prevenirea micozelor sistemice la imunocompromiși se folosesc câte 200 mg de 2 ori/zi.

Reacții adverse: din partea tractului gastrointestinal și ficatului – greață, dureri în abdomen, constipație, creșterea tranzitorie a activității transaminazelor hepatice, rar la utilizarea îndelungată: hepatită, sunt posibile cefalee, vertij, în unele cazuri neuropatie periferică, reacții alergice, dismenoree, hipokaliemie.

Fluconazolul este un triazol sintetic, care se absoarbe foarte bine când este administrat pe cale internă. Acționează asupra ciupercilor genului *Candida*, *Cryptococcus*, *Microsporium*, *Trichophyton*.

Indicații: se utilizează în candidozele sistemice și locale, inclusiv în candidoza mucoasei bucale, candidoza acută pseudomembranoasă, candidoza atrofică acută și cronică, candidoza hiperplastică. **Alte indicații:** criptococoză, coccidioidoză, leziunile micotice ale tractului gastrointestinal, organelor genitale, pielii.

Este medicamentul de elecție pentru prevenirea infecțiilor candidozice orale și vaginale. Studii recente au arătat că are și proprietatea de a inhiba aderența *Candida* la celulele epitelului bucal.

Modul de administrare în candidoza orofaringiană adulților se indică intern, câte 50-100 mg/zi. Durata tratamentului - 7-14 zile.

În candidoza atrofică a cavității bucale, legată de protezele dentare, se folosește câte 50 mg/zi timp de 14 zile în asocieră cu antiseptice locale pentru protejerea protezelor. Copilor în candidoza mucoasei bucale se administrează intern în doză de 3 mg/kgc/zi în prima zi poate fi indicată doza de atac - 6 mg/kgc/zi. Pentru prevenirea candidozei vaginale și orofaringiene la bolnavii cu SIDA se administrează câte 200 mg o dată săptămânal. Pentru tratamentul candidozei orale și esofagiene la bolnavii de SIDA se administrează 100-400 mg/zi.

Reacții adverse: preparatul se suportă bine. Mai des se observă reacții nedorite din partea tubului digestiv: greață, dureri în abdomen, meteorism. Uneori apar erupții cutanate. La bolnavii cu imunodeficiență sunt posibile modificări ai parametrilor sanguini, tulburări ale funcției hepatice și renale.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat, sarcina și alăptarea.

Clotrimazolul este un derivat de imidazol, are un spectru antimicotic larg, se permite utilizarea lui în candidamicoze, dermatomicoze cu infecție secundară etc. Afară de aceasta, posedă activitate antibacteriană (bacterii gram pozitive) și antitrichomonazică. Clotrimazolul se folosește pentru tratamentul candidozei orofaringiene sub formă de pastile pentru supt a câte 10 mg. La 5% din pacienți s-a semnalat iritație gastrointestinală ușoară. Nu se absoarbe digestiv.

Se folosește și pentru tratamentul candidozei vaginale sub formă de comprimate vaginale (a câte 100 și 500 mg) sau sub formă de cremă de 1%, odată/zi, timp

de 7 zile. Este embriotoxic la animalele de laborator, de aceea este contraindicat la gravide. Pentru tratamentul micozelor cutanate se folosește sub formă de unguent, creme, loțiuni, spray-uri, pudră sau soluție cu concentrație de 1% de 2 ori/zi, timp de 3-6 săptămâni.

Reacții adverse: administrat pe piele, poate induce eritem, senzație de înțepături, edeme, urticarie, descumănare, administrat intravaginal, poate cauza senzație de arsură locală, crampe abdominale, erupții cutanate, urinare frecvente, administrat oral (se utilizează foarte rar) frecvent apare iritație gastrointestinală, cistită, dizurie, leucopenie, creșterea transaminazelor hepatice, depresie, halucinații, administrat bucal (bomboane pentru supt), poate produce iritația mucoasei.

Miconazolul este derivat de imidazol, fungicid cu spectru antimicotic larg.

Se utilizează, mai ales, topic, rar - oral sau în perfuzie intravenoasă. Topic - sub formă de creme, geluri, loțiuni, pudră (în concentrații de 2-4%), comprimate sau supozitoare vaginale (100-200 mg), 1-2 administrări/zi timp de 2-4 săptămâni, în candidoze, dermatofiti foliculare (adjuvant al tratamentului sistemic cu griseofulvină), dermatofiti nefoliculare, pitiriasis și dermatopidermite (prin bacterii gram-pozitive); oral (curativ și profilactic) candidoze digestive și sistemice, micoze profunde, intravenos în perfuzie (rar - situații în care altele sunt ineficace sau contraindicate), micoze sistemice și de organ.

Miconazolul se folosește pentru tratamentul candidozei orofaringiene, sub formă de gel (concentrația 2,5 mg/ml) aplicat câte 5 ml la 6 ore, timp de 2 săptămâni. Nu se absoarbe digestiv. Are și activitate antibacteriană, pe cocci gram-pozitivi și pe stafilococul auriu. Reprezintă tratamentul de elecție pentru cheilita angulară și candidoza cronică cutancomucosă la persoanele imunodeprimato. Se poate folosi și pentru tratamentul micozelor cutanate.

Reacții adverse: administrat topic poate produce rar iritații și macerarea pielii, administrat oral - rar greață, diaree, erupții cutanate, prurit, administrat i.v. în perfuzie, poate provoca reacții adverse grave - alergice (chiar și de anafilactic), dureri anginoase, hiperlipidemie, inhibarea agregării plachetare, modificarea reo ogiei sângelui (în cazul unui tratament prelungit).

Alte preparate antifungice

Lariprontul - preparat combinat pentru utilizare topică, care conține antiseptice dequaliniu, eficient în privința microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, ciupercilor și virusurilor și enzima lizocimu, care manifestă acțiune antibacteriană, antivirală, antiinflamatoare, hemostatică și mucolitică.

Indicații: tratamentul și profilaxia bolilor infectoinflamatorii ale mucoasei bucale, faringiene și laringiene de origine bacteriană și micotică. Profilaxia complicațiilor infecțioase ale intervențiilor stomatologice, operațiilor pe maxilare, sinusul Highmore (maxilar) și amigdale.

Modul de administrare: câte 1 comprimat la fiecare 2-3 ore de ținut în gură până la dizolvarea completă. Comprimatul nu se va mastica și nu se va înghiți. După resorbție nu se va mânca timp de 30 de min.

Reacții adverse posibil iritație locală, reacții alergice. Este descrisă apariția ulcurelor și necrozelor

Contraindicații hipersensibilitate la componentele preparatului

În stomatita și cheilita micotică sunt utile preparatele, care creează mediul alcalin în cavitatea bucală și dereglează multiplicarea ciupercii (*hidrocarbonatul de sodiu, tetraboratul de sodiu în glicerină*), de asemenea, preparatele iodului

În candidamicoză, de asemenea, pentru tratamentul micozelor sistemice se poate folosi micoheptina. Se absoarbe din intestin, se poate administra intern, este mai puțin toxică decât amfotericina B

Din complicații se întâlnesc dereglări ale funcției renale, intestinale, reacții alergice

În *practica stomatologică* micoheptina se utilizează local (unguente și soluții) în cheilita și stomatite micotice (tab. 75).

Tabelul 74

Electia preparatelor pentru tratamentul diferitelor micoze

<i>Micoze</i>	<i>Terapia resorptivă</i>	<i>Terapia locală</i>
Dermatomicozele		
Epidermofitiile, tricoftizia, microsporia etc. (lezările cutanate).	Nu necesită, dar în evoluția gravă griseofulvină, terbinafină, ketoconazol.	Clotrimazol, miconazol (sau micozolan), terbinafină, griseofulvină, natamicină, undecină, nifurungină, dequa. nru, antiseptice.
Aceleași cu lezarea unghiilor, părții piloase a capului.	Terbinafină, ketoconazol, griseofulvină.	Clotrimazol, terbinafină, miconazol antiseptic
Micozele sistemice		
Blastomicoză, criptococoză, coccidioidoză, histoplasmoză, aspergiloză etc.	Ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, micoheptină, amfotericină B.	
Aceiași în forme foarte grave – meningită, sepsis	Amfotericină B	
Candidozele		
Candidozele cavității bucale, faringiene, cutanate	Fluconazol, ketoconazol	Miconazol, clotrimazol, nistatină, levorină, natamicină etc.
Vaginită candidozică	Nu se cere, în evoluția gravă fluconazol, itraconazol, ketoconazol.	Aceleași ca în cazul precedent, în supozitoare, comprimate vaginale
Candidoză viscerală (lezarea tractului gastrointestinal)	Fluconazol, ketoconazol, micoheptină, natamicină.	Intern, rectal nistatină, levorină, natamicină.
Candidoză viscerală (pneumonii, sepsis).	Amfotericină B, fluconazol, itraconazol.	Inhalator (pneumonie) nistatină.

Preparate antimicotice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Prezentare	Mod de administrare
1	Amfotericina B Amphotericinum B	Pulbere în flacoane câte 50000 UA (0,05 g).	Înainte de utilizare conținutul flaconului, se dizolvă în 450 ml.
		Unguent 3% câte 15,0 și 30,0 g (în 1,0 g - 30000 UA)	soluție 5% de glucoză. Se administrează i.v. prin perfuzie (d.n. calcul 250 UA/kgc) timp de 4-6 ore (2-3 ori pe săptămână).
			Pe suprafața afectată (în strat subțire) de 1-2 ori pe zi
2	Levorina Levorinum	Comprimate câte 500000 UA.	Câte 1 comprimat de 2-4 ori pe zi (intern sau de supt).
		Unguent 2%, câte 30,0 și 50,0 g.	Se aplică pe porțiunea afectată de 1-2 ori pe zi
3	Nistatina Nystatinum	Comprimate, câte 250000 UA și 500000 UA.	Câte 1-2 comprimate de 3-8 ori pe zi (până la 6000000 UA zi) (mai bine de supt sau de înghițit nemasticând)
		Suspensie în flacoane, câte 30 ml (100000 UA/ml).	Câte 4 linguriță de 3-4 ori pe zi
		Unguent 1%, câte 15,0, 25,0 și 30,0 g.	Se aplică pe porțiunea afectată de 2 ori pe zi.
		Supozitoare, câte 250000 UA și 300000 UA	Intrarectal, intravaginal, câte 1 supozitor de 2 ori pe zi.
		Comprimate intravaginale, câte 100000 UA	Câte 1 comprimat intravaginal de 2 ori pe zi (dimineața și seara)
4	Griseofulvina Griseofulvinum	Comprimate câte 0,125 și 0,5 g.	Câte 2-4 comprimate până la 4 ori pe zi (în timpul sau după mese).
		Suspensie 1% în flacoane, câte 100 ml.	Câte 1 linguriță de 4 ori pe zi
		Liniment 2,5%, câte 30,0 g.	De aplicat în strat subțire pe porțiunile lezate
5	Clotrimazol Clotrimazolum	Soluție 1% în flacoane, câte 15 ml, 20 ml, 40 ml și 50 ml	De aplicat pe porțiunile lezate de 2-3 ori pe zi.
		Cremă (unguent) 1%, câte 15,0; 20,0; 25,0 și 30,0 g.	De aplicat pe porțiunile lezate de 2-3 ori pe zi.
		Aerosol (spray) 1%, câte 30 ml și 40 ml.	Local sau inhalator.
		Comprimate vaginale, câte 0,1; 0,2 și 0,3 g.	Câte 1 comprimat intravaginal o dată pe zi (pe noapte).
		Cremă 1% și 2%, câte 20,0; 35,0 și 50,0 g.	Câte 5,0 g intravaginal o dată pe zi (pe noapte).

6.	Miconazol Miconazolum	Comprimat, câte 0,25 g Gel 2% câte 15,0, 30,0 și 40,0 g. Soluție 1% în fiole, câte 20 ml.	Câte 1 comprimat de 4 ori pe zi. Câte 4 anguriță de dozare de 4 ori pe zi (de reținut cât mai mult în gură). Intravenos până a 60 ml (lent timp de 30-60 min. sau prin per- fuzie).
7	Fluconazol Fluconazolum	Capsule, câte 0,1, 0,15 și 0,2 g. Soluție 0,2% în flacoane câte 50 ml; 100 ml și 200 ml	Câte 1 capsulă o dată în z. Intravenos (prin perfuzie), câte 100 ml o dată în z.
8	Ketoconazol Ketoconazolum	Comprimat, câte 0,2 g. Unguent (cremă) 2%, câte 20,0 g. Supozitoare, câte 0,4 g Flacoane (șampon 2%), câte 60 ml și 100 ml.	Câte 1 comprimat o dată pe zi (până sau în timpul mesei). De aplicat pe porțiunile lezate de 2 ori pe zi. Câte 1 supozitor intravaginal o dată pe zi (înainte de somn). De aplicat pe partea piloașă a capului, părul se va spăla geste 3-5 min.
9	Terbinafina Terbinafinum	Comprimat, câte 0,125 și 0,25 g. Unguent (cremă) 1%, câte 15,0 g Soluție (spray) 1%, câte 30 ml	Câte 0,125 g de 2 ori pe zi sau 0,25 g o dată pe zi. De aplicat pe porțiunile lezate (strat subțire, ușor de frecționat) de 1-2 ori pe zi. De aplicat pe porțiunile lezate (strat subțire, ușor de frecționat) de 1-2 ori pe zi.
10.	„Laripront” „Laripront”	Comprimat oficinat.	Câte 1 comprimat fiecare 3 ore (de ținut în gură până la resorbție depună, nemestecând).

Capitolul XX. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIRALE

Antiviralele sunt substanțe din diferite clase chimice, care împiedică pătrunderea ADN și ARN virusurilor în celulă, replicarea lor, sinteza proteinelor virale sau asamblarea particulelor.

A doua jumătate a secolului XX se caracterizează prin creșterea frecvenței bolilor, provocate de virusuri, de asemenea, depistarea etologiei virale a bolilor cauzele apariției cărora erau necunoscute. Actualmente se numără mai mulți de 500 de virusuri patogene pentru om.

Infecțiile virale reprezintă un segment important din patologia generală, infecții respiratorii, genitale, digestive, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). În sfera stomatologică se semnalează frecvent următoarele tipuri de infecții virale: gingivostomatita cu herpes simplex, infecții herpetice recurente cu herpes labialis, leziuni ale mucoasei bucale cauzate de virusul varicelozosterian, veruci, provocate de virusul papilomatozei umane (HPV), leucoplakia păroasă și limfoame orale cauzate de virusul Epstein-Barr la bolnavii imunocompromiși și ulceratii orale generate de citomegalovirus sau leziuni atipice induse de infecția cu molluscum contagiosum.

Elaborarea remediilor antivirale este una dintre cele mai complicate probleme ale chimioterapiei infecțiilor, deoarece virusurile sunt paraziți intracelulari obligatorii. Este cunoscut, că virusurile sunt lipsite de metabolism propriu și acțiunea directă asupra lor cu ajutorul remediilor chimioterapice, în afara celulei-jenită este imposibilă. În procesul de multiplicare, virusurile folosesc aparatul biosintetic celular al macroorganismului, modificându-l într-un mod specific. De aceea e foarte greu de obținut remedii cu acțiune selectivă care ar opri virusurile fără a leza celulele-gazdă. Numai în ultimele decenii s-a stabilit că contaminarea cu virusuri duce la activarea, în celulele stăpânului (macroorganismului) a unui șir de reacții biochimice virusospecifice, care se observă numai la replicarea genomului viral (formarea de novo a ADN și ARN virale) și nu sunt vitale importante pentru celulele macroorganismului. Anume aceste reacții pot servi ca țintă pentru preparatele antivirale, ca și mecanismul de pătrundere a virusului în celulă. Unii viruși (de exemplu, virusul herpes simplu, virusul herpes Zoster), pătrunzând în celulă, induc sinteza enzimelor proprii, care se pot deosebi după recunoașterea substratului comparativ cu enzimele respective ale celulei însăși. Din astfel de enzime fac parte, de exemplu, ADN-polimeraza. Aciclovirul spre exemplu, pătrunzând în celulă, este fosforilat și sub formă de trifosfat inhibă ADN polimeraza virusului herpes simplu (într-o măsură mai

mare de ADN-polimeraza celulară). Alt exemplu, ribavirina sub formă a 5-trifosfat inhibă în mod specific ARN-polimeraza. Pentru azitomidină s-a stabilit că ea inhibă revers transcriptaza virionilor HIV-infecției. Preparatele cu structură peptidică, de tipul sacvinavirului, inhibă proteazele HIV.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antivirale este diferit. Medicamentul antiviral poate acționa în diferite stadii ale interacțiunii dintre virus și celulă. Astfel sunt cunoscute substanțe care inhibă

- 1) absorbția virusului pe celulă și (sau) pătrunderea lui în celulă (γ -globulină);
- 2) procesul de eliberare („deproteinizare”) a genomului virotic (midantan, rimantadină);
- 3) sinteza proteinelor enzimatice virale „precoc” (guanidină);
- 4) sinteza acizilor nucleici (zidovudină, aciclovir, vidarabină, idoxuridină și alți analogi ai nucleozidelor);
- 5) sinteza proteinelor virale „tardive” (sacvinavir etc.);
- 6) asamblarea virionilor (metisazonă).

Majoritatea antiviralelor folosite astăzi acționează prin inhibarea sintezei specifice a proteinelor și acizilor nucleici virali și/sau prin inhibarea absorbției virusurilor pe suprafața celulară și a pătrunderii acestora în celule.

În afară de aceasta, pătrunzând în organism virusul induce sinteza de către celule a glicoproteinei biologice active – interferon și includerea imunității celulare și umorale. Proteinele virale fiind antigene puternice, provoacă formarea de anticorpi, neutralizând acțiunea virusurilor. Sintetizarea de preparate noi, stimulatoare ale sintezei interferonului și anticorpilor, sunt, de asemenea, de perspectivă în lupta cu infecțiile virale.

Principalele substanțe antivirale pot fi reprezentate în următoarele grupe (tab 76)

A. Medicamente de sinteză:

- 1 Analogii nucleozidici: zidovudină, aciclovir, vidarabină, ganciclovir, trifluridină, idoxuridină, adefovir, didanozină, stavudină, abacavir, ribavirină.
2. Derivați peptidici: saquinavir
3. Derivați adamantanului: midantan, rimantadină.
4. Derivați acizilor indolcarbonici: arbidol
5. Derivați acidului fosfonoformic: foscarnet.
6. Derivați acidului sialic: oseltamivir, zanamivir
7. Derivați tiouremicarbazonici: metisazonă
8. Diverse: oxolină, tebifen, florenal, bonafon, gossipol, riodoxol, flacozid, celepină, acidul glicirizic

B. Medicamente obținute prin ingineria genetică, interferoni

Indicații pentru utilizarea unor preparate antivirale

<i>Familia virusurilor</i>	<i>Virusuri/boli</i>	<i>Preparatele</i>
Virusuri ADN		
Virusurile herpes	Virusul herpes simplu Herpesul pielii, mucoaselor, organelor genitale, encefalită herpetică.	Aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet, vidarabina, doxuridina, interferonii etc. Trifluridina, idoxuridina
	Cherită herpetică	
	Citomegalovirusuri: retinită, coartă, pneumonie și multe altele.	Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, fomivirsen, marilavir, interferonii etc.
	Virusul varicelo-zosterian Herpesul zoster, varicela	Aciclovir, foscarnet, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, vidarabina
Poxvirusuri	Virusul Epstein-Barr (VEB), Limfomne orale	Aciclovir ș.a.
	Virusul varicelaei naturale Variolă.	Metisazonă
	Virusul molluscului contagios	Ribavirină
Papillomavirusuri	Virusul papilomatozei umane Veruci vulgare, condilomă acuminată.	Aforvisen, interferonii ș.a.
Hepadnavirusuri	Virusul hepatitei B Hepatitis cronică activă	Interferon α-2b, Interferon α-2a, PEG interferon α-2b, PEG interferon α-2a, lamivudina, ribavirină, entecavir, adefovir, dipivoxil, entecavir, telbivudina.
Virusuri ARN		
Retrovirusuri	Virusul imunodeficienței umane (HIV) HIV-infecția (inclusiv SIDA)	Zidovudina, didanozina, zalcitabina, stavudina, abacavir, sacvinavir, ritonavir, nevirapina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir etc.
Orthomyxovirusuri	Virusul gripei Gripa a. virusul gripei de tip A b. virusul gripei de tip A și B	Amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir, ribavirina, arbidol

Paramyxovirusuri	<i>Virusuri paragripale, virusul sincițial respirator, virusul rujeolei</i> Bronșită, pneumonie, paragripă etc.	Ribavirină, palivizumab, imunoglobuline anti VSR etc.
Flavivirusuri	<i>Virusul hepatic C</i> Hepatita virală C	Interferon α -2b, Interferon α -2a, PEG interferon α -2b, PEG interferon α -2a, levovirină, ribavirină.
Agenți antivirali cu spectru larg		
	VHB și VHC, papilomavirus, citomegalovirus, herpesvirusuri	Interferonii
	VSR, VHC, virusuri herpetice, adenovirusuri, poxvirusuri	Ribavirină

Tabelul 77

Clasificarea antiviralelor antiherpetice

<i>Virusul</i>	<i>Localizarea</i>	<i>Preparatele</i>
Virus herpes simplex tip I (VHS-1)	Cavitatea bucală, față, piele, esofag, creier	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, brivudină, trifluridină, vidarabină, idoxuridină, cidofovir, docosanol, foscarnet.
Virus herpes simplex tip II (VHS-2)	Zona genitală, rect, piele, meninge.	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, trifluridină, foscarnet, vidarabină, idoxuridină, cidofovir, docosanol
Virus varicelo-zosterian (VVZ)	Varicela, zona zoster	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, brivudină, vidarabină, cidofovir, foscarnet.
Virus citomegalic (VCM)	Retinulă, pneumonie, enterită, hepatită etc.	Aciclovir, valaciclovir, trifluridină, vidarabină, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, fomivirsen, maribavir
Virus Epstein-Barr (VEB)	Mononucleoză infecțioasă, limfoame orale	Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir, foscarnet, maribavir

Clasificarea și caracterizarea generală a antiviralelor

<i>Denumirea internațională</i>	<i>Denumirea comercială</i>	<i>Utilizare</i>	<i>Punctele de aplicare, acțiunea</i>	<i>Tipul virusului, comentarii</i>
Analogii purinelor și pirimidinelor (nucleozidelor)				
Aciclovir	Aciclovir, Aciclovir-Acri, Virolex, Herpesin, Zovirax, Zizavir, Medovir, Supraviran, Ciclovir	Sistemă, locală	ADN-polimeraza	Herpes simplex.
Valaciclovir	Valtex	Sistemică		Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster; virusul herpetic uman tipul 6.
Famciclovir	Famvir	Sistemică		Herpes simplex 1 și 2; herpes zoster; virusul Epstein-Barr; citomegalovirus.
Ganciclovir	Cimeven	Sistemică	ADN-polimeraza	Citomegalovirus; virus Epstein-Barr; Herpes simplex 1 și 2
Ribavirină	Virazol, Ribamidi	Sistemică, inhalată	Replicarea ADN și ARN	Herpes simplex, virusul sincițial respirator, hepatita C, gripa A, febră zasă.
Vidarabina	Apa-A, Vira-A	Sistemă, locală	ADN-polimeraza	Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster
Iperbuvină	Hervizos	Locală		Herpes simp.ex. herpes zoster
Citarabină	Alexan, Citozan, Citoral	Sistemă		Forme generalizate de infecție herpetică
Idoxuridină Trifluridină	Ofsan, IDU Trifluridină	Locală	Sinteza de ADN	Herpes simplex
Didanosină Zalcitabină Zidovudină Lamivudină	Videx Hivid Azitidină; Azovir; Retrovir Epivir	Sistemică	Revers transcripaza	HIV

Derivații adamantanului				
Amantadină	Midantan, PK-morz	Sistemică	Absorbția, pătrunderea	Gripa A, rușeolă
Rimantadină	Rimantadină			
Tromantadină	Viru-Mezz	Locală		Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster
Derivații peptidelor				
Sagu-navir	Fortovas, Inviraza	Sistemică	Proteaza HIV-1 și HIV-2	HIV
Derivații acidului fosfonoformic				
Foscarnet	Triapten	Locală	ADN-polimeraza, reversa transcriptaza	Citomegalovirus, herpes simplex 1 și 2; HIV; hepatită
Preparate virucide				
Oxolină	Unguent cu oxolină	Locală	Inactivarea virusurilor extracelulare	Herpes simplex, gripă.
Tebrofen	Unguent cu tebrofen			Herpes simplex, herpes zoster, afectarea adenovirală a ochilor
Florenal	Unguent oftalmic			Herpes simplex, adenovirusurile (afecțiunile herpetice și adenovirale ale ochilor).
Bonafton	Bonafton	Sistemică, locală	Acțiune virucidă	Herpes simplex, herpes zoster
Gossipol	Gossipol	Locală		Herpes simplex, herpes zoster, acțiune ușoară asupra bacteriilor gram-pozitive.
Riodoxol	Riodoxol			Herpes simplex, herpes zoster, acțiune antimicrobică (microsporidie, tricofti, c. candidoză).
Flacosid	Flacosid	Sistemică	Acțiune virucidă asupra ADN-virusurilor	Herpes simplex 1 și 2.
Helepină	Helepină	Sistemică, locală		Herpes simplex, herpes zoster.

Alte preparate				
Acidul glicirizinic	Epigon	Locală	Deregarea pătrunderii, sintezei componentelor structurale, inhibarea kinazei P (dereglaarea fosforilării proteinelor). Dereglaarea sintezei ADN și proteinelor	Herpes simplex, herpes zoster
Pandavir	Pandavir			Herpes simplex 1 și 2
Metisazonă	Marboran	Sistemică	Sinteza proteinelor	Varola, alte poxvirusuri
Rifampină	Rifampină	Locală	Asamblarea particulelor virale mature	Poxvirusurile (local la vaccinare)
Inductorii de interferon (interferonogeni)				
Mang.fermă	Alp.saromă	Sistemică, locală	Inducția producției de γ -interferon, inhibarea reproducerii virale	Herpes simplex 1 și 2, herpes zoster, HIV, citomegalovirusuri, altele
Arbidol	Arbidol	Sistemică	Inducția producției de interferon plasmatic	Herpes simplex, gripa A și B
Gamaglobulină	Gamaglobulină	Sistemică	Absorbția, pătrunderea	Hepatita B, poliomiozita, rabie etc
Interferon α	A.fiferon	Sistemică	Deregarea sintezei proteinelor virale, activarea T-limfocitelor, macrofagelor	Herpes simplex, herpes zoster, hepatita B, papillomavirusurile și altele
Interferon α -2a	Reaferon, reiferon, roferon A	Sistemică		
Interferon α -2b	Intron A, realdiron, viferon	Sistemică		
Interferon α -n1	Wellferon	Sistemică		
Interferon β	Rebif, fron	Sistemică		
Interferon γ	Imalun	Sistemică		
Interferon leucocitar	Interferon	Local		

Clasificarea remediilor antivirale după indicațiile pentru administrare

- a. Profilaxia și tratamentul gripei: oxolină (unguent), midantan, rimantadină (comprimate), adapromină (comprimate), deutitorină (comprimate), arbidol (comprimate), osetamivir (Tamiflu®) (comprimate), ribavirină (comprimate inhalată), interferon leucocitar (soluție)
- b. *Afectări herpetice*: ribavirină (comprimate), aciclovir (comprimate, injecții intravenoase, unguent oftalmic, cremă); valaciclovir (comprimate), famciclovir (comprimate), penciclovir (comprimate, unguent), spervudină (unguent), idoxuridină (colir), benafton (comprimate, unguent oftalmic, unguent), tetrofen (unguent oftalmic, unguent), riodoxol (unguent), florenal (unguent oftalmic, pelicule oftalmice); mangiferină (comprimate, unguent), helepînă (comprimate, unguent), megosină (unguent), gosipol (liniment), acid glicirizinic (aerosol), foscarnet sodiu (cremă), tromantadină (unguent, gel), interloc (colir), interferon beta (colir, unguent), polidan (colir, instalații subconjunctivale), ridostină (subcutanat, intramuscular), inozină pranabex, cichiferon și amixină (inductori ai interferonogenezei) (tab. 77)
- c. SIDA: abacavir (comprimate, soluție internă), zidavudină (comprimate, soluție internă), lamivudină (comprimate, soluție internă), zalcitabină (comprimate), ganciclovir (intravenos), didanozină (comprimate, pulbere), sulfat de indinavir (capsule), saquinavir (capsule), neftinavir (comprimate), stavudină (capsule, soluție internă), nevirapină (comprimate), efavirenz.
- d. Profilaxia varicelii și tratamentul complicațiilor vaccinării împotriva varicelii: metisazonă (comprimate)
- e. Profilaxia și tratamentul encefalitei acarene: iodantipirină (inductor al beta-interferonului)
- f. Hepatită virală B cronică activă: interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta, interferon gama.
- g. Hepatită virală C cronică: interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b; interferon beta; interferon gama

Tratamentul specific al infecțiilor virale cu remedii chimioterapice destul de frecvent se dovedește a fi puțin eficient. Aceasta este condiționată de faptul că în majoritatea cazurilor (gripa A, infecția cu poxvirusuri) replicarea virusului atinge nivelul maxim la momentul apariției primelor simptome clinice ale bolii. De aceea preparatele chimioterapice, care dereglează replicarea virusurilor, trebuie administrate cât mai timpuriu, până la evoluția amplă a tabloului clinic al bolii. Totodată, în infecția herpetică replicarea virusurilor continuă pe parcursul anumitei perioade și după apariția simptomelor principale, ce lămurește utilitatea folosirii inhibitorilor sintezei ADN virale.

Se evidențiază două tipuri de virus herpetic simplu (Herpes simplex, VHS). Infectarea cu virusuri de tipul 1 (VHS-1) mai des are loc la copii până la 3 ani. Acești virusi pot cauza gingivostomatită acută, faringită, eczemă herpetică, cheratoconjunctivită, meningoencefalită. Infectarea cu VHS-2 mai des are loc în perioada pubertății, inclusiv este posibilă calea sexuală de transmitere.

Virusul varicelei și herpes Zoster după boala suportată în copilărie poate persista pe parcursul a multor ani în ganglionii coarnelor posterioare ale măduvei spinălie. În condiție imunodeficienței, în special, la creșterea numărului de T supresori, are loc reactivarea lui cu evoluția tabloului clinic al zonei (herpes) zoster.

În ultimii ani o atenție deosebită se acordă remediilor antiretrovirale, la care se referă inhibitorii reverstranscripazei și inhibitorii proteazelor. Interesul crescut față de acestea ține de utilizarea lor în terapia sindrului imunodeficienței dobândite (SIDA). Acest sindrom este provocat de un retrovirus special – virusul imunodeficienței umane (HIV). Tratamentul HIV – (Human immunodeficiency virus) SIDA necesită utilizarea terapiei antiretrovirale, imunomodulatoare, precum și simptomatice.

Medicamentele antivirale, eficiente în infecția cu virusuri HIV1 și HIV2, sunt clasificate în următoarele grupe (tab. 78):

a. Inhibitori ai reverstranscriptazelor.

A. Nu nucleozidice: zidovudină, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, abacavir, amdoxovir etc.

B. Compuși non-nucleozidici: capravirină, delavirdină, efavirenz, nevirapină.

b. Inhibitori ai protezei HIV: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir etc.

c. Inhibitori de fuziune: Enfuvirtide[®]

Ca exemplu de preparat antiretroviral din nucleozide poate servi **zidovudina** (azidotimidina).

Mecanismul de acțiune al zidovudinei constă în faptul că se fosforilează în celule și se transformă în trifosfat, care inhibă reverstranscriptaza virionilor, formarea de ADN din ARN viral. Ultimele inhibă sinteza ARN_v și a proteine virale, ceea ce și asigură efectul terapeutic.

Utilizarea zidovudinei trebuie începută cât mai precoce. Efectul ei terapeutic se manifestă în primele 6-8 ani de la începutul tratamentului. Zidovudina nu vindecă bolnavii, dar numai frânează evoluția bolii. Trebuie luat în considerație faptul, că față de preparat se dezvoltă rezistența retrovirusurilor.

Din efectele adverse pe primul loc se situează dereglările hematologice: anemie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie. Sunt posibile cefalee, insomnie, mialgii, inhibiția funcției renale.

Față de virusul HIV este eficientă și stavudina (Zerit[®]), care reprezintă un omolog sintetic al timidinei.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al zidovudinei. Se utilizează în tratamentul bolnavilor infectați cu HIV după o utilizare îndelungată a zidovudinei. Se administrează enteral.

Din reacțiile adverse se constată neuropatie periferică, cefalee, febră, dereglări dispeptice, anorexie, insomnie, reacții alergice.

În ultimii ani pentru tratamentul infecției HIV, inclusiv a bolii SIDA, sunt propuse, de asemenea, didanozina (Videx[®]) și zalcitabina (Hivid[®]). Ambele preparate inhibă reverstranscriptaza virală.

Din efectele adverse mai rar se denotă neuropatie periferică. Este posibilă acu-

lizarea pancreatitei cronice, anemie, leucopenie, trombocitopenie, fenomene dispeptice, dereglări ale funcției hepatice (pentru didanozină). Se utilizează aceste preparate consecutiv cu zidovudina sau în insuficiența zidovudinei. Se administrează intern.

Preparatele nonnucleozidice antiretrovirale: nevirapina (Viramun[®]), delavirdinul (Rescriptor[®]), efavirențul (Sustiv[®]) și altele posedă acțiune directă inhibitoare asupra reverstranscriptazei. Se lungește de această enzimă pe altă porțiune în comparație cu alți compuși nucleozidici. Sunt date că aceste substanțe posedă acțiune blocantă asupra ADN-polimerazei. Se utilizează în infectarea cu HIV-1. Din reacții adverse mai frecvent apar erupții cutanate, crește nivelul de transaminaze.

Pentru tratamentul HIV-infecției se utilizează și inhibitorii proteazei HIV. Această enzimă, care reglează formarea proteinelor structurale și a enzimelor virionilor HIV, este necesară pentru multiplicarea retrovirusurilor. În caz de insuficiență a acesteia, se formează precursorii virali imaturi, care opresc dezvoltarea infecției. Proteaza HIV după structură se deosebește esențial de enzimele similare umane, ce permite obținerea remedierilor cu acțiune antivirală cu o selectivitate marcată.

Saquinavirul (Inviraza[®]), care reprezintă un inhibitor cu activitate și selectivitate înaltă față de proteazele HIV-1 și HIV-2.

Dintre efectele adverse cele mai întâlnite sunt dereglări dispeptice, majorarea activității transaminazelor hepatice, dereglarea metabolismului lipidic, hiperglicemie. E posibilă dezvoltarea rezistenței virusurilor față de saquinavir.

În tratamentul HIV-infecției mai eficientă este asocierea inhibitorilor proteazei HIV cu alte preparate (de exemplu, saquinavir + zidovudină, saquinavir + zidovudină + zalcitabina).

Medicația infecției cu virusuri herpetice

Un succes important reprezintă sinteza de medicamente *antikerpetice* cu acțiune selectivă - derivați sintetici ai nucleozidelor. Un preparat înalt eficient din această grupă este aciclovirul (Zovirax[®]) care este un nucleotid, analog aciclic al 2-dezoxiguanozinei. Este activ împotriva virusurilor herpetice, sensibilitatea diferitelor subtipuri fiind: virus herpes tip I și II > virus varicelo-zosterian > virus Epstein-Barr > virus citomegalic. Medicamentul este captat în interiorul virusului, unde este transformat în aciclovir trifosfat de către timidinkinază și blochează producerea de ADN viral, prin inhibarea ADN-polimerazei virale. ADN-polimeraza umană nu este afectată. Eficacitatea maximă a tratamentului cu preparatul se atinge cu cât mai precoce a început folosirea lui. Este mai eficient la bolnavii cu statusul imunologic normal. Are difuzibilitate foarte bună, pătrunde practic în toate lichidele și țesuturile organismului, se regăsește în salivă.

Indicații: sistemic (intern și intravenos) în tratamentul stomatitelor herpetice virale atât primare, cât și recidivante, inclusiv la persoanele cu stări de imunodeficiență, de asemenea, în afectarea herpetică a pielii și mucoaselor de altă localizare. Local se folosește în infecția herpetică a pielii, inclusiv în herpesul labial.

Modul de administrare: în herpesul primar, adulților se indică câte 200 mg fiecare 4 ore (doza nocturnă - 1 g) pe parcursul nu mai puțin de 5 zile (la necesitate - 10 zile). În stomatite, forme grave provocate de virusul herpesului simplu, adulților preparatul se administrează intravenos prin perfuzie în doză de 5-10

mg/kgc de 2 ori pe zi cu intervalul de 12 ore. Copii, or cu vârstă până la 2 ani preparatul se administrează intern câte 500 mg/zi, peste 2 ani câte 1 g/zi, doza de o zi fiind administrată în 4 prize. Local în herpes simp. u cutanat și a. buzelor, herpes ocular, genita. se utilizează sub formă de cremă (concentrații de 3-5%), aplicând-o de 5 ori/zi cu interval de 4 ore. Crema nu se recomandă de a fi aplicată pe mucoasa bucală, întrucât este posibilă iritația. Durata tratamentului herpesului labial constituie 5-10 zile. Intern (800 mg 4 g/zi) este folosit pentru supres a herpesului recurent sau în zona Zoster, intravenos (5-15 mg/kgc/zi), în infecțiile herpetice grave.

Reacții adverse Aciclovirul are toleranță foarte bună. La utilizarea sistemice sunt posibile: greață, vomă, diaree, creșterea activității transaminazelor hepatice, erupții cutanate, cefalee, fatigabilitate, mialgii, la administrarea intravenoasă în doze mari poate produce totuși tulburări neuropsihice (letargie, tremor, confuzie, halucinații, convulsii) sau tulburări renale, până la insuficiență renală, ca urmare a precipitării mod camentului în rinichi (necesită hidratarea corectă a bolnavului) (tab. 79).

Tabelul 79

Tratamentul cu aciclovir al infecțiilor herpetice cu interesare bucală

Virus herpetic	Manifestare clinică	Tratament	
		la persoane cu imunitate normală	la persoane imunodeprimată
Herpes simplex	Gingivostomatită herpetică primară	Aciclovir local (suspensie 200 mg/5 ml)	Aciclovir i.v. 250 mg/m ² la 8 ore
	Infecție herpetică recurentă	= Aciclovir intern 100-200 mg 5 ori/zi	
Virus varicelo-zosterian	Varicelă		Aciclovir i.v. 500 mg/m ² la 8 ore
	Zona zoster pe fibra oftalmică a nervului trigemen (V)	Aciclovir oca. (unguent 3%).	Aciclovir i.v. 500 mg/m ² la 8 ore.

(după Constantinescu I.C., 2000)

Valaciclovirul (Valirex[®]) este antivirotic pentru utilizare sistemică. Inhibă ADN-polimeraza virusurilor herpetice. Este activ împotriva virusului Herpes simplex tipurile I și II, virusului varicelo-zosterian, virusului Epstein-Barr, citomegalovirusului și virusului herpetic uman tipul 6.

Indicații tratamentul stomatitelor herpetice acute și recidivante, de asemenea, afecțiunilor herpetice cutanate și mucoaselor de altă localizare.

Modul de administrare în herpes simplu adulții or se administrează intern câte 500 mg de 2 ori/zi. În recidive tratamentul va începe mai bine în perioada prodromală. Durata tratamentului, de obicei, acționează 5 zile, iar la necesitate 10 zile. Lipsesc date despre utilizarea la copii. Persoanelor vârstnice, în timpul tratamentului cu valaciclovir se recomandă majorarea volumului de lichid folosit.

Efecte adverse greață, cefalee. La persoanele cu imunodeficiență exprimată este descrisă evoluția insuficienței renale și anemiei hemolitice.

Ganciclovirul (Cymevene[®]) este un nucleozid analog al guanozinei, foarte activ împotriva virusurilor herpetice și un special împotriva virusului citomegalic.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al aciclovirului și valaciclovirului. Se administrează intravenos în perfuzie, pentru tratamentul infecțiilor lor grave cu virus citomegalic, la imunodeprimați. Medicamentul are toxicitate mare.

Reacții adverse: leucitopenie, trombocitopenie, anemie, creșterea nivelului seric al enzimelor hepatice, bilirubinei ureei și creatininei.

Este contraindicat în timpul sarcinii și al alăptării.

Famciclovirul și penciclovirul sunt utilizați în infecții cu virus herpes și virus hepatic B. **Valaciclovirul, famciclovirul, penciclovirul și ganciclovirul**, în general, sunt folosiți în cazuri de rezistență la aciclovir.

Vidarabina este un nucleozid purinic, cu mecanism de acțiune și spectru antiviral asemănătoare aciclovirului, eficace și față de populațiile virale rezistente la aciclovir. Se administrează local, în concentrație de 3% sau intravenos (10-15 mg/kg zi). Dozele mari administrate sistemic pot produce tulburări digestive, anemie, leucopenie, trombocitopenie, creșterea nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinemie, hipopotasemie, efecte teratogene și oncogene, tulburări neuropsihice. Este contraindicată în timpul sarcinii și al alăptării.

Idoxuridina (Herocid[®]) este un analog al timidinei utilizată în infecții cutanate și ale mucoaselor cu virus herpes și virus varicelo-zosterian, în cazurile de rezistență la aciclovir. Preparatul dereglează sinteza acizilor nucleici a virusului herpes, manifestând acțiune virucidă.

Modul de administrare este posibilă administrarea locală și intravenoasă a preparatului în tratamentul copiilor cu forme grave de infecție herpetică diseminată. În afectarea nervului trigemen pe pielea porțiunii respective se aplică soluție de 40%. La administrarea intravenoasă se indică doza de 5 mg/kg o dată pe zi.

Dezavantajul idoxuridinei constă în faptul că nu prezintă selectivitate (spre deosebire de aciclovir), afectând atât ADN-polimeraza virală, cât și pe cea celulară (cu toxicitate mult mai mare). În plus, eficiența este de circa 10 ori mai mică decât cea a aciclovirului. Reacțiile adverse sunt legate de proprietățile citostatice ale preparatului. Pentru profilaxia efectelor nedorite preparatul se administrează în asociere cu imunostimulatoare.

Este un antivirotic de a doua alegere în herpesul acut gingivostomatitic și herpesul labial.

Datorită toxicității ridicate, se utilizează exclusiv local în tratamentul keratitei herpetice și herpesului cutaneomucos (concentrații de 0,1-0,5%). Provoacă iritație locală, prurit, uscăciunea gurii, inflamația mucoasei orofaringiene.

Foscarnetul sodic este un inhibitor al reverstranscriptazei virale, activ ca atare, fără a avea nevoie de fosforilare de către enzimele virale. Este indicat în infecțiile cu virusuri herpetice rezistente la alie tratamente. Se administrează local (concentrație de 2%) sau intravenos (90-120 mg/kg pe zi). Toxicitatea sistemică este mare. Provoacă tulburări ale funcției renale, chiar insuficiență renală (necesită hidratarea corectă a bolnavului), tulburări hidroelectrolitice (acidoză metabolică, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipopotasemie), convulsii și ulcerări periente. Este contraindicat în timpul sarcinii și al alăptării.

Un șir de preparate sunt eficiente în calitate de remedii antigripale

Remediile antivirale, eficiente în infecțiile gripale, pot fi clasificate în felul următor:

1. *Inhibitori ai proteinei virale M_2* : rimantadină, midantan (amantadină);
2. *Inhibitori ai enzimei virale neuraminidazei*: zanamivir, oseltamivir,
3. *Inhibitori ai ARN-poliomerazei virale*: ribavirină,
4. *Diverse remedii*: arbidol, oxolină

Prima grupă se referă la *inhibitorii proteinei M_2* , care funcționează în calitate de canal ionic și a fost depistată numai la virusul gripal de tip A. Inhibitorii acestei proteine dereglează procesul de „dezmembrare” a virusului și preîntâmpină eliberarea în celulă a genomului viral. Ca rezultat se inhibă replicarea virusului.

Amantadina este o amină triciclică cu acțiune specifică împotriva virusurilor gripale de tip A prin inhibarea aderării și pătrunderii virusurilor în celule. Se administrează intern, 10-200 mg, zi în scop profilactic și curativ. Eficacitatea profilactică este mai mică decât a vaccinului antigripal. Curativ administrată în primele zile de boală poate scurta evoluția acestora și poate scădea frecvența complicațiilor pulmonare. Ca reacții adverse s-au semnalat anxietate, tremor, cefalee, amețeli, anorexie, grețuri. Este contraindicată în timpul sarcinii.

În afara acțiunii antivirale are și efecte antiparkinsoniene, prin favorizarea transmisiei dopaminergice în sistemul nigrostriat.

Rimantadina este asemănătoare după structura chimică cu midantanul, manifestă aceleași proprietăți, indicații și reacții adverse. Este de două ori mai mare decât la midantan, constituind 24-30 de ore. Într-o măsură mai mică decât midantanul acționează asupra SNC. În legătură cu aceasta este utilizată mai frecvent.

Fără de ambele preparate se dezvoltă rapid rezistența virală.

A doua grupă de preparate inhibă fermentul neuraminidaza, care prezintă o glicoproteină formată pe suprafața virusurilor gripei de tipul A și B. Acest ferment contribuie la pătrunderea virusului în celulele „pintă” din aparatul respirator. Inhibitorii specifici ai neuraminidazelor (acțiune competitivă reversibilă) preîntâmpină răspândirea virusurilor legate de celulele niectate. Se dereglează replicarea virusurilor.

Unul din inhibitorii acestui ferment este zanamivirul. Se administrează intranasal și prin inhalare (în pulbere). La administrarea locală nu s-au evidențiat reacții adverse. Rareori pe fondalul patologiei aparatului respirator s-a semnalat bronhospasm.

Alt preparat – oseltamivir (Tamiflu®) se folosește sub formă de eter etilic. Preparatul se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Este suportat relativ bine. Aproximativ 15% din bolnavi au semnalat greață, mai rar vomă. Pentru micșorarea reacțiilor dispeptice este recomandat ca preparatul să se administreze în timpul mesei.

Au fost sintetizate preparate utilizate atât în gripă, cât și în alte infecții virale. Din preparatele sintetice, inhibitorii ai sintezei acizilor nucleici, face parte ribavirina, care prezintă un analog guanizinic. În organism se fosforilează. Monofosfatul de ribavirină inhibă sinteza nucleozidei și guaninice, iar trifosfatul oprește ARN-poli-meraza virală și dereglează formarea ARN. Este eficientă în virusul gripei tipul A și B, infecția virală sincizială respiratorie gravă (se administrează prin inhalare), în

febra hemoragică cu sindrom renal și în febra Lassa (intravenos). Din reacții adverse sunt posibile erupții cutanate, conjunctivită. În experimente s-a determinat că ribavirina posedă acțiune mutagenă, teratogenă și cancerigenă.

La preparatele diverse se referă arbidolul, derivat de indol care se utilizează în profilaxia și tratamentul gripei, provocată de virusul gripei de tipul A și B, precum și în infecții virale respiratorii acute. Arbidolul posedă și activitate interferonogenă. În afară de aceasta, stimulează imunitatea celulară și umorală. Se administrează intern. Preparatul se suportă bine.

Un alt reprezentant al acestei grupe este oxolina, care posedă acțiune virucidă. Preparatul se caracterizează printr-o eficacitate moderată în profilaxia gripei, rinitei de etiologie virală, adenovirusuri (se referă la virusii ADN-dependenți), lezările virale ale mucoasei bucale, cheratoconjunctivite, cheratita herpetică, unele boli de piele de origine virală (psoriazisul simplu vezicular). Se utilizează local. Oxolina poate provoca senzație de arsură.

Mangiferina (Alpizarina®) este un preparat de origine vegetală. Posedă activitate antivirală împotriva virusurilor ADN din grupa virusurilor herpetice.

Se folosește în tratamentul herpesului simplu la boala stomatologică.

Se administrează intern 0,1 g de 3-4 ori pe zi, timp de 5-10 zile. Concomitent se efectuează aplicații pe piele (unguent 5%) și mucoase (unguent 2%) de 2-3 ori pe zi, fără pansament. Cursul de tratament - 10-30 de zile. Curele repetate se efectuează în recidive.

La folosirea corectă a preparatului reacțiile adverse lipsesc.

Rhodoxolul posedă activitate antivirală împotriva Herpes Zoster. De asemenea, manifestă acțiune anticandidozică.

Indicații: bolile mucoasei bucale (stomatită aftoasă acută, stomatită aftoasă cronică recidivantă, eritem polimorf exudativ, lichen plan eroziv-necrotic, gingivostomatită ulceronecrotică).

Se utilizează local sub formă de unguent pe porțiunile lezate și țesăturile adiacente de 1-3 ori pe zi pe parcursul a 1-4 săptămâni.

Reacții adverse: hiperemie ușoară, senzație de arsură.

Tebrofenul manifestă acțiune virucidă.

Indicații: vezi oxolina.

Se utilizează local sub formă de unguent 0,25, 0,5 sau 1%. În tratamentul leziunilor mucoasei bucale se utilizează unguentul de 0,25 sau 0,5% de 3-4 ori pe zi până la începutul epitelizării elementelor morfologice ale erupțiilor. Pentru tratamentul leziunilor cutanate se folosește unguentul de 2, 3 și 5% de 3-4 ori pe zi, timp de 3-7 zile și mai mult.

Reacții adverse: este posibilă senzația de arsură ușoară la locul aplicării.

Florenatul are acțiune neutralizantă în privința virusurilor.

Indicații: afectări virale ale mucoasei bucale și tegumentelor.

Unguentul se aplică de 3-4 ori pe zi până la începutul epitelizării.

Din **reacții adverse** este posibilă senzația de arsură rapid tranzitorie.

Helepina este un preparat de origine vegetală, activ împotriva virusurilor de tipul Herpes 1 și 2, de asemenea, herpes Zoster. Este extract din planta *Lespedeza beldysaroides*. Este mai eficientă la debutul bolii.

Este indicată în stomatite de etiologie virală.

Se utilizează intern și local. Adulților se administrează intern câte 0,1-0,2 g de 3 ori pe zi. Durata tratamentului constituie, în dependență de gravitatea bolii, de la 5 zile până la 4 săptămâni. Local, în stomatita herpetică, se folosește sub formă de unguent de 1% pentru aplicații pe mucoasa bucală de 2-6 ori pe zi.

Reacții adverse: reacții alergice.

În terapia antivirală sunt utilizate și remediile biogene, mai ales, interferonii

Interferonii (IFN) sunt o familie de glicoproteine cu masa moleculară mică, produși și secretați de către celulele organismului infectate cu virusuri și de limfocite în cursul răspunsului imun, pot fi produși, de asemenea, sub influența inductorilor de sinteză și substanțe biologice active. Se formează în debutul infecției virale. Ei măresc stabilitatea celulei la afectarea de către virusuri. Au un spectru antiviral larg. Acțiune specifică față de anumite virusuri nu posedă, însă sunt specifici în privința celulelor macroorganismului. Rezistența virusurilor la interferoni nu survine. Peste câteva săptămâni după însănătoșire interferonii nu se depreciază în sânge. Interferonii acționează în mare măsură selectiv pentru specia care îi produce. Ei se leagă de receptorii de pe membrana celulară, care au specificitate de specie. Acționarea receptorilor inițiază o secvență de reacții celulare, incluzând inducția unor enzime: o proteinchinază care determină fosforilarea factorului de elongație 2, inhibând inițierea lanțului peptidic, oligoadenilat sintetaza, care determină activarea unei ARN-aze și degradarea ARN_m, o fosfodiesterază, care poate degrada nucleozizii terminați și ARN_i, inhibând consecutiv creșterea catenelor peptidice. Aceasta contribuie la inhibarea replicării virusurilor (tab. 80).

Interferonii umani se clasifică în 3 clase majore: IFN-alfa, produs de leucocite, IFN-beta, produs de fibroblaști și IFN-gama, produs de limfocitele imune. Fiecare clasă este heterogenă, cuprinzând mai multe specii moleculare. Interferonii umani se obțin din culturi de leucocite, fibroblaști sau celule limfoblastoide sau prin tehnologia ADN recombinat.

Tabelul 80

Preparatele interferonilor

<i>Tipurile de IFN</i>	<i>Preparatele</i>
Tipul 1	
Alfaferon	Interferonul leucocitar uman, egiferon, wellferon, leuchin, feron
Betaferon	Interferonul din fibroblaști, rebif, feron
Tipul 2	
Gammaferon	Interferonul uman gamă
Interferonii recombinanți (generația a doua)	
Tipul 1	
IFN-α 2a	Reaferon, roferon-A, viferon, inferal
IFN-α 2b	Intron-A, arroc, peginterferon
IFN-α 2c	Berofer
IFN-β	Avonex, feron
Tipul 2	
IFN-γ	Interferon recombinant (gammaferon)

Ca preparate farmaceutice se folosesc *interferonul alfa-2a (Roferon[®])*, *interferonul alfa-2b (Intron A[®])*, *interferonul alfa-2c (Berofer[®])*, *interferonul alfa-n3 (Alferon[®])*, *interferonul beta (Fiblaferon[®])*, *interferonul gamma (Polyferon[®])*

Interferonii au acțiune *antivirală*, acțiune *antiproliferativă* și acțiune *imunomodulatoare*

Spectrul antiviral este larg, incluzând virusurile herpetice, varicelozosterian, citomegalic, virusul hepatitei B, virusul papilomei etc. Interferonii induc enzime care blochează reproducția virală prin inhibarea translației ARN mesager în proteine (tab. 8).

Acțiunea antiproliferativă a fost dovedită folosind culturi de celule și animale cu diferite tumori transplantate - leucemie, osteosarcom, melanom. Mecanismul acestei acțiuni are componente directe și indirecte. Intervenția directă constă în prelungirea ciclului de multiplicare a celulelor tumorale epuizarea unor metaboliți esențiali și liza celulară. Acțiunile indirecte constau în sporirea antigenelor de suprafață, ceea ce grăbește recunoașterea și omorârea celulelor tumorale de către leucocitele citotoxice, creșterea lizei tumorale mediată de complement și de leucocitele citotoxice, favorizarea agresiunii citotoxice a celulelor tumorale de către macrofage, celule killer naturale și limfocite T.

Acțiunea imunomodulatoare se evidențiază *in vitro* prin creșterea activității celulelor „killer” spontane a limfocitelor umane și a activității tumoricide a monocitelor umane, ca și prin inducția antigenelor de histocompatibilitate clasa I pe suprafața numeroaselor tipuri de celule.

Aplicațiile terapeutice ale interferonilor sunt limitate în stadiul actual, *interferonul alfa-2a* fiind recomandat în leucemia cu celule păroase, în leucemia granulocitară cronică și în sarcomul Kaposi din cadrul SIDA (la bolnavii selecționați depășind vârsta de 18 ani). Produce regresia semnificativă a tumorii sau stabilizarea bolii. Studii controlate au demonstrat rezultate favorabile în formele cronice de hepatita B, unde beneficiul terapeutic se datorează predominant favorizării răspunsului imun. Rezultate bune au fost obținute, de asemenea, în hepatita cronică non-A-non-B/C, constând în ameliorarea semnificativă clinică și de laborator a formelor ușoare-moderate ale bolii. Beneficiul este atribuit inhibării replicării virale și, în măsură mai mică, stimulării răspunsului imun. Se injectează subcutanat sau intramuscular.

Interferonul alfa-2b are aceleași indicații. Este recomandat și pentru tratamentul vegetațiilor veneriene (condylomata acuminata), unde acționează atât ca antiviral, cât și ca antiproliferativ. Este indicat în cazuri selecționate, cu localizarea vegetațiilor în zonele genitale externe și perianale.

Indicațiile acceptate sau recomandate pentru alte preparate de interferon sunt:

- *interferonul alfa-2c*, sub formă de colir, în *infecții herpetice ale ochiului*, forme epiteliale acute și forme recidivante,

- *interferonul alfa-n1*, în injecții intramusculare sau subcutanate, pentru tratamentul *leucemiei cu celule păroase*,

- *interferonul alfa-n3*, injecții intralezionale în cazuri selecționate de *vegetații veneriene*,

- *interferonul beta*, în perfuzii intravenoase, pentru tratamentul unor *infecții*

virale grave encefalite, herpes Zoster generalizat și varicelă la bolnavii imunodeprimați sub formă de gel pentru tratamentul **vegetațiilor veneriene**. O direcție nouă este utilizarea interferonului β în tratamentul **sclerozei diseminate difuze** care se referă la grupa maladelor cronice demielinizante ale sistemului nervos. Această patologie se întâlnește destul de frecvent, mai ales, la persoanele tinere și, ducă la invaliditate. În ultimii ani pentru tratamentul acestei patologii a fost propus interferonul β -1h, care se obține prin metoda ingineriei genetice. Preparatul respectiv se numește **Betaferon**[®]. Îmbold pentru cercetarea acestei citokine au servit datele despre rolul virusurilor (în calitate de factor trigger) în dezvoltarea sclerozei multiple difuze. Imunoterapia este baza tratamentului contemporan al acestei boli. Acest preparat s-a dovedit a fi într-adevăr eficient, nu vindecă bolnavii dar micșorează frecvența și gravitatea acutizărilor și progresarea bolii. Respectiv se micșorează frecvența spitalizării bolnavilor. Astfel Betaferonul este primul remediu medicamentos în tratamentul formei remittente și secundare a sclerozei diseminate difuze progresive. Se administrează preparatul subcutanat;

- **interferonul gama**, în injecții subcutanate se utilizează pentru tratamentul granulomatozei cronice (sau granulomatoză septică).

În practica stomatologică se folosește interferonul leucocitar. Nu se absoarbe prin mucoasă și se inactivează repede de către enzime. De aceea se utilizează, în tinerii locali. Contribuie la prevenirea afecțiunilor virale, reduce gravitatea, accelerează procesele de regenerare tisulară și preîntâmpină evoluția complicațiilor.

Indicații: profilaxia și tratamentul stomatitelor virale: varicelor virale, amigdalitelor herpetice, herpes zoster.

Se utilizează sub formă de soluție de pulbere uscată în apă distilată (1000 UA în 2 ml). Se aplică pe mucoasa bucală sau inhalator. Pentru o inhalare se folosește 3 fiole, conținutul cătorora se dizolvă în 10 ml apă distilată de temperatura camerei. Preîncălzirea mucoasei se efectuează de 2 ori pe zi cu intervale nu mai puțin de 1-2 ore. Pentru tratamentul gingivitei de etiologie virală se folosește unguentul cu conținut de interferon.

Că reacții adverse a fost semnalat cu o frecvență mare un sindrom de tip gripal (flu-like) cu febră (68% din bolnavi), dureri (61%), frisoane (46%), cefalee, mialgii (39%). Alte reacții nedorite relativ frecvente (peste 5%) sunt: erupții cutanate, uscăciunea gurii, greață, diaree, vomă, tulburări de gust, tulburări de vedere. Uneori se produce leucopenie (17%) și creșterea enzimelor hepatice (12%).

Proprietatea de a induce sinteza interferonilor este caracteristică nu numai pentru virusuri dar și pentru numeroase bacterii rickettsii, extracte din fungi și mușcari și diverși compuși chimici. Unii interferonogeni sunt utilizați în terapeutică. Astfel, în infecțiile virale oftalmice uneori se utilizează interferonogenul **Poludan**[®]. După natura chimică reprezintă acidul poliadenuiluridic. Preparatul se administrează în sacul conjunctival și subconjunctival.

Pentru administrare internă este sintetizat un inductor endogen al interferonului **Amiflavin**[®], un compus sintetic cu masă moleculară mică din grupa fluoronilor. El sporește producția interferonilor de către celulele L. Este, de asemenea, un imunostimulator și posedă acțiune antivirală directă.

Se utilizează în gripă și alte infecții respiratorii virale acute, în hepatitele virale A și B, infecții neurovirale, herpes, infecții citomegalovirale.

Preparatul este bine suportat. La administrare de scurtă durată (1-2 prize) nu manifestă reacții adverse. La administrarea de lungă durată preparatul cumă, cază Indicii terapeutici sunt limitate (coeficientul de inofensivitate este de 2-4). Este posibilă intoleranța individuală. Este contraindicat la gravide.

Cicloferonul este un interferonogen sintetic cu masă moleculară mică, cu activitate antivirală, imunostimulatoare și antiinflamatoare. Pătrunde repede în sânge și celule, prin bariera hematoencefalică. Ușor se elimină din organism. Se deosebește cu ototoxicitate mică.

Este indicat în infecțiile HIV, neurovirale (meningita seroasă acută, scleroza diseminată, arahnoidită), hepatite virale acute și cronice (A, B, C, D), c. tomeaga, c. virale, herpes de diversă localizare, stări de imunodeficiență de diversă etiologie, infecții urogenitale și chlamidioză.

Se administrează intramuscular sau intravenos câte 0,25 g o dată pe zi timp de 2 zile, apoi peste o zi. În herpes simplu și zoster se efectuează cura de 10-12 zile după schemă, cura se repetă după 10-12 zile. 5-7 injecții. În hepatită - 4 cure câte 5 injecții; durata medie a curei - 40 de zile.

Este contraindicat la gravide, în perioada de alăptare, ciroză hepatică decompensată.

Tabelul 81

Preparatele antivirale

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea preparatului</i>	<i>Prezentare</i>	<i>Mod de administrare</i>
1	R. manidină R. manadinum	Comprimate, câte 0,05 g.	Câte 1-2 comprimate de 1-3 ori pe zi (după mese).
2	Aciclovir Acyclovirum	Comprimate, câte 0,2, 0,4, 0,6 și 0,8 g. Flacoane, câte 0,25 și 0,5 g substanță uscată Unguent 2,5% și 3%, câte 4,5, 5,0; 10,0 și 15,0 g. Unguent (cremă) de 5%, câte 2,0; 3,0, 4,5, 5,0; 10,0 și 20,0 g.	Câte comprimat de 2-3 ori pe zi. Înainte de administrare conținutul flaconului se va dizolva în apă purificată. Intravenos, prin perfuzie (cu 50-100 ml sol. 0,9% de clorură sodică), fiecare 12 ore. De administrat retropalpebral, de 5 ori pe zi. De aplicat pe porțiuni lezate de 5 ori pe zi, cu intervale de 4 ore.
3	Valaciclovir Valacyclovirum	Comprimate, câte 0,5 g.	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi.
4	Ribavirină Ribavirinum	Comprimate, câte 0,2 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (după mese).
5	Zidovudină Zidovudinum	Comprimate, câte 0,1 g. Capsule, câte 0,2 și 0,25 g.	Câte 2 comprimate de 6 ori pe zi. Câte 1-2 capsule de 4-6 ori pe zi.
6	Arbidol Arbidolum	Comprimate, câte 0,025, 0,05 și 0,1 g.	Profilaxia gripei - câte 0,1-0,2 g pe zi (înainte de mese) (10-14 zile). Tratatamentul gripei - câte 0,2 g de 4 ori pe zi (înainte de mese) (32 zile).

7	Osetamivir Osetamivirum	Capsule, câte 0,075 g.	Câte 1 capsulă de 2 ori pe zi
8	Amixina Amixinum	Comprimat, câte 0,125 g	Câte 1-2 comprimate pe zi (după mese). De la a 3 ^a z. câte 1 comprimat peste 48 de ore
9	Oxolina Oxolinum	Unguent 0,25% și 0,5%, câte 10,0 g	Retropa pebral, bad-jonarea mucoase nazale de 1-2-3-5 ori pe zi
10	Odoxuridină Idoxuridinum	Flacoane cu soluție 0,1% și 0,2%, câte 10 ml.	Câte 1 picătură în ambii ochi fiecare oră ziua și peste fiecare 2 ore noaptea.
11	Bonafion Bonaphthonum	Comprimat, câte 0,1 g Unguent 0,05%, câte 10,0 g Unguent 0,25%, 0,5% și 1%, câte 25,0 și 30,0 g.	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi (peste oră după mese nemasticat) Retropulpebral. de 3-4 ori pe zi. De aplicat pe porțiunile lezate ale pielii, genitalelor, mucoasei bucale, de 2-6 ori pe zi.
12	Tebrofen Tebrophenum	Unguent 0,5% câte 10,0 g. Unguent 2,5% și 5%, câte 30,0 g.	Retropa pebral, de 3-4 ori pe zi De bad-jonat porțiunile lezate de 2-3-4 ori pe zi.
13	Florona Floronum	Unguent 0,5% câte 10,0 Pelicule oftalmice, câte 0,0002 g. Unguent 0,25% și 0,5%, câte 30,0 g.	Retropulpebral, de 3-4 ori pe zi Retropalpebral pleoapei inferioare, de 1-2 ori pe zi Aplicat pe mucoasa bucală lezată de 3-4 ori pe zi.
14	Riodoxol Riodoxolum	Unguent 0,25%, 0,5% și 1%, câte 25,0 și 30,0 g.	Aplicat pe suprafața lezată (în strat subțire) de 1-3 ori pe zi.
15	Ilelepină Ilelepinum	Comprimat, câte 0,1 g. Unguent 1%, câte 30,0 g Unguent 5%, câte 20,0 g	Câte 1-2 comprimate de 3 ori, pe zi (după mese) Aplicare pe mucoase de 2-6 ori pe zi Aplicație pe porțiunile lezate ale pielii de 2-6 ori pe zi
16	Mangiferină Mangiferinum	Comprimat, câte 0,1 g Unguent 2,5% și 5%, câte 10,0 g. Unguent 5%, câte 10,0 și 20,0 g.	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi. Se aplică pe porțiunile lezate ale mucoaselor și pielii de 4-6 ori pe zi Se aplică pe porțiunile afectate ale pielii de 2-3 ori pe zi
17	Interferon leucocitar Interferonium leucocyticum	Fiecare cu conținut de pulbere cu volum de 2 ml	Conținutul fiolei se dizolvă în 2 ml. apă fiartă (răcită). Câte 5 picături în fiecare (neat naza) de 2 ori pe zi Soluția se poate utiliza cu ajutorul inhalatorului. În stomatologie această soluție se folosește aplicativ pe mucoasa bucală de 2 ori pe zi cu intervalu nu mai puțin de 1-2 ore. În tratamentul gingivitelor de etiologie virală se folosește unguentul cu conținut de interferon.

Capitolul XXI. PRINCIPIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI INTOXICAȚIILOR ACUTE MEDICAMENTOASE ȘI NEMEDICAMENTOASE

Medicamentele sunt folosite pentru prevenirea, ameliorarea sau tratamentul anumitor maladii, însă ele prezintă și un oarecare risc pentru cei ce le consumă. Consumul de medicamente a crescut enorm și continuă să crească în toată lumea, de aceea este practic imposibil ca polipragmazia și automedicația să nu genereze un șir de efecte negative ale utilizării lor reprezentate prin reacții adverse, intoxicații medicamentoase, care definesc o boală nouă a civilizației. – „boala medicamentoasă”

Intoxicațiile acute cu substanțe chimice, inclusiv cu medicamente, joacă un rol important în practica medicală și se întâlnesc destul de des.

Creșterea chimizării în diferite ramuri de activitate economică, folosirea substanțelor chimice în viața de toate zilele, creșterea permanentă a arsenalului de medicamente mărește posibilitatea contactului direct al omului cu agenți chimici. Această în anumite condiții poate genera intoxicațiile acute.

În țările contemporane civilizate s-a creat „situația toxică”, care constă în acumularea în mediul ambiant a unui număr mare de substanțe chimice, din care fiecare poate deveni cauza intoxicației în anumite condiții. În majoritatea țărilor lumii se observă o tendință de creștere a numărului de intoxicații acute cu medicamente, chimice casnice și substanțe toxice folosite în industrie.

Dintre cauzele, care determină creșterea incidenței intoxicațiilor se pot marca: 1) condițiile contemporane de viață, care impun necesitatea oamenilor de a utiliza permanent remedii sedative, tranchilizante, 2) comercializarea fără prescripție medicală a multor medicamente, 3) apariția intoxicațiilor, de asemenea, este legată de alcoolism, narcomanii și toxicomanii, care au căpătat în ultimii ani o răspândire și mai largă, 4) un rol anumit îl joacă și autotratamentul, păstrarea incorectă a medicamentelor.

Intoxicațiile pot fi întâmplătoare, premeditate (suicidale) și determinate de particularitățile profesiei. Intoxicațiile sunt o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial. Conform datelor OMS, în anul 2004 aproximativ 346000 de oameni au decedat în toată lumea din cauza otrăvirii accidentale. Dintre aceste decese, 91% au avut loc în țările mici și cu venituri medii. Aproape un milion de oameni mor în fiecare an, ca urmare a sinuciderii. Se estimează că ingerarea deliberată a pesticidelor provoacă 370000 de decese în fiecare an.

Cel mai mare număr de intoxicații este cauzat de administrarea medicamentelor.

Letalitatea în condițiile spitalicești între adulți variază după datele diferitor autori de la 0,26% - 3% până la 7-20%, însă în anumite forme, de exemplu, intoxicațiile cu acizi - baze - atinge 40%, cu monoxid de carbon - 30%.

Letalitatea în condițiile clinice este cea mai mare în grupul bolnavilor suicidal, de exemplu în intoxicațiile cu salicilați decesul a avut loc la 36%, iar cu barbiturice - la 22%.

Lista substanțelor chimice care provoacă intoxicații include circa 300 denumiri. De regulă, majoritatea intoxicațiilor revine la câteva grupe de bază de toxice (5-6 denumiri). Intoxicațiile cu aceste toxice, de obicei, este tradițională pentru fiecare țară. În Moldova mai des se întâlnesc intoxicațiile acute cu alcool etilic, remediile hipnotice, preparatele psihotrope, analgezicele opioide și neopioide, insecticidele organofosforice, monoxid de carbon și alți compuși. Deosebit de mare este pericolul toxic la copii.

Pentru anul 2008, 0,3% din populația Moldovei cu vârsta cuprinsă între 15-59 de ani au decedat din cauza intoxicațiilor, dintre care 0,2% bărbați și 0,1% femei.

Este mare și numărul absolut de decese în intoxicațiile acute în SUA atinge 8000, iar în Marea Britanie 6000 cazuri pe an. După datele Arena (1983), numai între copii în SUA anual mor 1500 persoane, totodată numărul deceselor din cauza intoxicațiilor depășește numărul de poliomielită, rujeolă, scarlatină și difterie luate împreună.

În ultimii ani, mai ales, în Rusia, se semnalează creșterea permanentă a numărului de intoxicații accidentale. Alături de acestea, se înregistrează intoxicații acute criminale. Intoxicațiile acute constituie 200-300 de oameni (3-5% din numărul de bolnavi) la 100000 populație anual (pentru comparație infarctul miocardic - 70-80 la 100000). Intoxicațiile accidentale alcătuiesc 80%, suicidale - 18%, profesionale 2%.

Actualmente în lume se înregistrează în mediu aproximativ 120 intoxicații nemortale și 13 mortale la 100000 populație anual. În țările Europei de vest și SUA circa 50% de intoxicații revine copiilor (în Rusia - nu mai mult de 8%). Cauza principală - folosirea medicamentelor. Sexul predominant intoxicațiile suicidale - feminin, intoxicațiile accidentale habituale (mai ales, intoxicațiile alcoolice și narcotice) - masculin.

Fără îndoială, că problema intoxicațiilor acute a înaintat în fața lucrătorilor sănătății publice obiective noi:

- a. Pentru tratamentul intoxicațiilor cu substanțe chimice au fost organizate centre și secții speciale de toxicologie
- b. Informarea largă a medicilor despre particularitățile toxice ale diferitor compuși chimici
- c. Organizarea asistenței medicale de specialitate a celor intoxicați

De acordarea asistenței medicale urgente la momentul oportun, de calificarea medicului, de corectitudinea și plenitudinea ei de multe ori depinde viața accidentatului. De aceea fiecare medic, de orice specialitate, trebuie să cunoască principiile generale de acordare a asistenței medicale urgente în intoxicațiile acute cu medicamente și alte substanțe chimice.

De menționat, că principiile generale de asistență medicală urgentă în intoxica-

șile cu medicamente își păstrează importanța lor și în cazurile de intoxicații cu alte substanțe chimice

Terapia oricărei intoxicații medicamentoase sau nemedicamentoase are, în principiu, două componente:

A. Trăatament nespecific.

B. Administrarea de antidoturi specifice în cazul intoxicațiilor cu substanțe pentru care există antidot.

Terapia unei intoxicații are următoarele scopuri

1. Reducerea absorbției substanțelor toxice în sânge și prevenirea astfel a acțiunii toxice asupra funcțiilor vitale ale organismului (administrarea absorbantelor, astringentelor, mucilaginoaselor, purgativelor);
2. Înlăturarea toxicului din locul prin care a pătruns în organism (prelucrarea pielii și mucoaselor, lavajul cavității bucale, nazale, ochilor, stomacului, provocarea vomei, administrarea purgativelor);
3. Eliminarea substanței toxice din organism (micșorarea concentrației toxicului absorbit în sânge și organe – băutură în abundență, infuzii cu soluții izotone de cristaloizi și glucoză, diuretice etc.);
4. Inactivarea acțiunii substanței toxice absorbite cu ajutorul antidoturilor specifice;
5. Înlăturarea tulburărilor funcțiilor vitale importante – terapia simptomatică (stimularea respirației, activității cardiace etc.).

Este clar, că ordinea măsurilor enumerate poate să se schimbe și în fiecare caz concret, este determinată de particularitățile și gravitatea intoxicației și alte condiții. De exemplu, în cazul inhibiției periferice a respirației, un rol hotărâtor pentru salvarea accidentatului poate avea restabilirea urgentă a metabolismului gazos și circulației sanguine. Anume cu aceasta se vor începe acțiunile medicului.

L. Reducerea absorbției substanțelor toxice în sânge și înlăturarea lor din locul prin care au pătruns în organism

Dacă substanța, care a provocat intoxicația, a fost aplicată pe piele sau mucoase, acestea trebuie spălate minușios (cel mai bine cu apă curgătoare rece, fără fricționarea pielii). Se va efectua neutralizarea acizilor cu baze, a bazelor cu acizi.

La pătrunderea substanțelor toxice prin plămâni, pe cale inhalatorie (CO, oxizi de azot, vapori de benzină, diclorețan, aerosol de insecticide etc.), trebuie stopată inhalarea lor, accidentatul se scoate imediat din atmosfera intoxicată sau, dacă aceasta este imposibil, i se îmbracă masca antigaz. Apoi se efectuează măsuri pentru accelerarea eliminării toxicului (hiperventilare asistată).

De cele mai multe ori intoxicațiile acute sunt provocate de substanțele administrate oral. De aceea, când toxicul a nimerit în stomac, în toate cazurile posibile, una din cele mai preferabile metode de detoxicare este lavajul gastric. Cu cât mai timpuriu se efectuează golirea stomacului, cu atât este mai eficientă. Această procedură se realizează cu ajutorul sondei. Ea este periculoasă la bolnavul inconștient, deoarece poate avea loc aspirația, de asemenea, la persoanele cu intoxicație gravă. În ultimul caz procedeul poate înrăutăți funcția sistemului cardiovascular.

Pentru spălarea stomacului prin sondă se cheamă 10-15 litri de apă (primele porțiuni extrase se iau la expertiză). Mai întâi se efectuează lavajul gastric apoi stomacul se spală cu apă caldă de câteva ori (peste 3-4 ore) până la eliberarea deplină de toxic.

Pentru neutralizarea sau legarea toxicului din stomac se folosesc diferite substanțe, care se adaugă la apa pentru lavaj.

Permanganatul de potasiu din calculul aproximativ 1 5000 - 1 10000, oxidează toxicele organice, dar nu reacționează cu substanțele anorganice. Preparatul posedă proprietăți iritante, de aceea la finele lavajului el trebuie pe deplin îndepărtat din stomac.

Albușul de ou reacționează cu multe toxice, formând compuși insolubili. Acest complex se poate dezintegra și toxicul se va elibera. De aceea peste un timp oarecare lavajul se va repeta. Proteina nu numai leagă toxicul, dar posedă totodată și proprietăți mucilaginoase și astfel previne absorbția substanței și iritarea mucoasei (acțiune protectoare). La finalizarea spălării în stomac suplimentar se introduce albuș de ou.

Lavajul cu **lapte** se alternază cu spălarea cu apă, întrucât proteinele lui interacționează cu multe toxice și formează compuși insolubili. După finalizarea lavajului, laptele (2-3 pahare) se poate lăsa în stomac. Dacă substanța toxică este bine solubilă în grăsimi atunci uilizarea laptelui poate îmbunătăți absorbția.

Cărbunele medicinal este un absorbant bun, eficient în intoxicațiile cu substanțe organice și anorganice. Adsorbția toxicului reprezintă un proces reversibil, de aceea complexul cărbune - substanță necesită îndepărtare. Cărbunele se introduce în stomac sub formă de suspensie apoasă (20,0; 30,0; 50,0 g).

Tanina (pură sau în asocieri cu soluție de iod și cărbune activat) precipită un număr mare de compuși organici și anorganici, inclusiv alcaloizii. Complexul toxicului cu tanina, de asemenea, este instabil. Preparatul se adaugă la apă, pentru lavajul gastric din calculul 0,5%. Afară de aceasta, două linguri de tanină cu adăugarea a 20,0-30,0 g de cărbune activ și două lingurițe de soluție de iod se dizolvă în 1000 ml de apă pentru introducerea în stomac. În pahar de această mixtură poate fi lăsat în stomac după lavaj.

Oxidul de magneziu este o bază slabă, nu are acțiune iritantă, neutralizează mulți acizi minerali. De obicei se iau 3 linguri de preparat la 2000 ml apă. Ionul de magneziu mai are acțiune inhibitoare asupra SNC. În legătură cu aceasta, după finalizarea lavajului este necesar de a îndepărta preparatul totalmente din stomac.

În lipsa sondei la accidentatul conștient spălarea stomacului se poate realiza cu administrarea repetată a câtorva pahare de apă și iritarea faringelui posterior provocând astfel în mod mecanic vomă.

În acele cazuri când lavajul este imposibil, recurg la remediile vomitive. Cu acest scop se administrează 1 ml de soluție 0,5% de apomorfina subcutanat. Este necesar de avut în vedere, că preparatul poate potența starea de deprimare în intoxicațiile cu substanțele inhibitoare ale SNC. Afară de apomorfina, vomă se poate provoca cu pulbere de muștar (½-1 lingură de pu bere la un pahar de apă caldă), cu sare de bucătărie (2 linguri la pahar). De menționat că în cazul vomei nu are loc îndepărtarea sigură a toxicului și este posibilă aspirația masei vomitive.

În intoxicația cu substanțe, care afectează mucoasele (acizi, baze), voma se evită, deoarece poate cauza lezarea repetată a mucoasei esofagului (chiar până la perforație) + posibilă aspirația substanțelor și combustia căilor respiratorii.

Pentru retenția absorbției substanțelor din intestin se administrează adsorbante (cărbune medicinal) și purgative. Preferință se dă sulfatului de sodiu (30,0-50,0 g), sulfatul de magneziu, în dereglarea funcției renale, poate manifesta acțiune inhibitoare asupra SNC iar uleiul de ricin contribuie la absorbția toxiceilor liposolubile. Se efectuează și spălătura intestinului.

La administrarea subcutanată a substanței toxice, absorbția ei din locul introducerii se poate încetini prin injecțiile repetate în această regiune a soluției de epinefrină ori prin aplicarea pungii cu gheață. Dacă e posibil se aplică garoul mai proximal, care reduce circulația sanguină și creează o stază venoasă în regiunea administrării preparatului. Toate acestea reduc acțiunea toxică sistemică a substanței.

II. Eliminarea substanței toxice din organism

Dacă substanța s-a absorbit și manifestă acțiune resorptivă, eforturile trebuie să fie îndreptate spre eliminarea cât mai urgentă din organism. În acest scop se folosesc metode intracorporale de intensificare a detoxicării naturale (diureza forțată) și metode extracorporale (hemodializa, dializa peritoneală, hemosorbția, exsangvinotransfuzia, limforeza).

Metoda diurezei forțate constă în administrarea asociată a unui volum mare de lichid (apă) și a remedierilor diuretice active (furosemid, manit). Administrarea lichidului urmărește și alt scop: datorită creșterii volumului circulant de sânge are loc diluarea (hemodiluția) toxicului în urma căreia concentrația lui în sânge se reduce. În unele cazuri, alcalinizarea sau acidifierea (oxidularea) urinei, în funcție de proprietățile substanțelor, contribuie la eliminarea mai rapidă a substanțelor datorită reducerii reabsorbției în tubii renali.

În procesul eliminării medicamentelor și toxiceilor prin rinichi capătă importanță pH-ul urinei. De exemplu, compuși cu caracter acid (sulfamidele, barbituricele etc.) se concentrează rapid în urina alcalină. Pentru alcalinizarea urinei se poate folosi hidrocarbonatul de sodiu intern (până la 10-15 g/zi) sau intravenos (soluție 5-5% până la 0,5-1 l). Această indicație urmărește, de asemenea, scopul lichidării acidozei.

Compuși bazei (alcaloizii, bazele cuaternare etc.), dimpotrivă, se concentrează mai bine în urina acidă. Pentru acidularea urinei se folosește clorura de amoniu câte 1,0 g de 4 ori/zi intern.

Cu ajutorul metodei diurezei forțate se pot elimina numai substanțele libere, nelegate cu proteinele și lipidele sanguine. La folosirea acestei metode este necesară monitorizarea echilibrului electrolitic și introducerea corectivelor în conținutul de ioni. Diureza forțată este contraindicată în insuficiența cardiovasculară acută, insuficiența renală și iminența edemului cerebral sau pulmonar.

În afară de diureza forțată se folosește hemodializa și dializa peritoneală. În *hemodializă* (de la grec dialysis = eliminare) - (rinichi artificiali) sângele trece prin dializator prevăzut cu o membrană semipermeabilă, eliberându-se într-o măsură considerabilă de substanțele toxice necuplate cu proteinele (de exemplu, de barbiturice).

Hemodializa este contraindicată în hipotensiune arterială marcată. Hemodializa este indicată deosebi în intoxicațiile foarte grave, de asemenea, în intoxicațiile care decurg pe fondul oliguriei pronunțate sau anuriei. Hemodializa permite de a spori de multe ori eliminarea barbituricelor și altor hipnotice, alcoolului etilic, alcoolului metilic, lichidelor tehnice, salicilaților etc., însă toxicele fixate durabil de țesuturi, se elimină dificil. Hemodializa este indicată vital în intoxicațiile cu substanțele care afectează funcția renală (compuși mercurului).

Dializa peritoneală constă în „spălarea” cavității peritoneale cu soluție de electroliți. În funcție de caracterul intoxicației se folosesc anumite soluții de dializă, care contribuie la eliminarea mai rapidă a substanțelor în cavitatea peritoneală. Pentru profilaxia infecțiilor, concomitent cu soluția de dializă, se administrează antibiotice. În perioada eficienței înalte a acestor metode, ele nu sunt universale, întrucât nu toți compușii chimici dializează bine.

O metodă reușită de detoxicare este *hemosorbția*. În acest caz substanțele toxice, care se găsesc în sânge, se absoarb pe sorbanți speciali (de exemplu, pe cărbunele activ granulat încorporat în proteine sanguine). Această metodă permite o detoxicare suficientă a organismului în intoxicațiile cu preparatele anti-psihotice, anxiolitice, compuși organofosforici etc. Metoda este eficientă și în acele cazuri, când preparatele se dializează slab (inclusiv substanțele legate cu proteinele plasmatiche) și hemodializa nu dă rezultate pozitive.

În tratamentul intoxicațiilor acute se folosește, de asemenea, operația de *exsanguinotransfuzie* (transfuzia sanguină de substituție). În aceste cazuri emisia de sânge se asociază cu transfuzia de sânge de la donator. Folosirea acestei metode este indicată mai ales, în intoxicațiile cu substanțe care acționează direct asupra sângelui, de exemplu, melhemoglobinizante (nitriți, nitrobenzeni etc.). Alături de aceasta, metoda este foarte eficientă în intoxicațiile cu compuși macromoleculari, ce formează legături trainice cu proteinele plasmatiche. Operația de exsanguinotransfuzie e contraindicată în dereglări circulatorii acute, tromboflebite.

Dacă intoxicația a avut loc cu substanțe care se elimină prin plămâni, atunci respirația forțată este unul dintre cele mai importante proceduri de tratament al acestora (de exemplu, cu anestezice generale inhalatorii). Îi pervenția se poate provoca cu analepticul carbogen, sau prin intermediul respirației asistate.

Intensificarea biotransformării substanțelor toxice în organism nu joacă vre-un rol esențial în tratamentul intoxicațiilor acute.

III. Inactivarea acțiunii substanței toxice absorbite

În privința unui șir de substanțe toxice (medicamente, insecticide toxice industriale etc.) există agenți care sunt capabili să interacționeze cu dămile direct prin reacții chimice sau fizico-chimice și să neutralizeze acțiunea toxică, să înlăture toxicul din legătura lui cu biosubstratul prin competiție sau să manifeste antagonism funcțional așa-numitele antidoturi. Deși numărul acestor substanțe nu este mare, ele joacă un rol important în tratamentul specific al intoxicațiilor acute.

Dacă s-a stabilit substanța, care a provocat intoxicația, se recurge la detoxicarea organismului cu ajutorul antidoturilor.

După mecanismul de acțiune antidoturile se împart în fizice, chimice și fiziologice (tab. 82).

Tabelul 82

<i>Antidoturile</i>	<i>Mecanismul de acțiune</i>
Antidoturile fizice (absorbantice)	Adsorb pe suprafața lor toxicele și nu permit pătrunderea lor în sânge. Astfel de calitate posedă preparatele cărbunelui activat și lutului alb.
Antidoturile chimice	Întră în reacție cu toxicele. În cursul reacției ele se dezactivează, produsul reacției se elimină din organism. La antidoturile chimice se referă bazele (în intoxicații cu acizi), acizii (în intoxicații cu baze). Unithiolul, pentacina, tetacina-calcium, trimetacina, diferoxamina metansulfonată formează cu metalele complexe netoxice, iar tiosulfatul sodic sulfite netoxice. Reactivatoarele colinesterazelor (aloxim, dipiroxim, dietilamin, izonitrozina) intră în reacție cu complexele organofosforice și eliberează fermentul. Similar acționează albastrul de metilen în intoxicația cu cianură și substanța methemuglobinoformatoare.
Antidoturile fiziologice	De regulă, interacționează cu aceeași receptori ca și substanțele producătoare de intoxicații: naorfina și naloxona - în intoxicații cu morfina, atropina în intoxicații cu substanțe anticolinesterazice etc.

După V. Ghicavli et al., 2010

Din grupa antidoturilor fac parte substanțele care inactivează toxicul prin mecanisme chimice sau fizice, sau prin antagonism farmacologic la nivelul sistemelor fiziologice, receptorilor etc. (tab. 83). Astfel în intoxicația cu sărurile metalelor grele se folosesc compuși, care formează cu ele complexe netoxice (de exemplu, unithiolul, dimercaprolul, D-penicilina, sărurile EDTA). Sunt cunoscute antidoturi, care intră în reacție cu substanța și eliberează substratul (de exemplu, oximele reactivatori colinesterazelor, în mod analogic acționează antidoturile, folosite în intoxicațiile cu substanțele care formează methemoglobina). În intoxicațiile acute se folosesc pe larg antagoniștii farmacologici (atropina - în intoxicațiile cu remediile anticolinesterazice; naloxona - în intoxicația cu morfina etc.). De obicei, antagoniștii interacționează competitiv cu aceeași receptori ca și substanțele care provoacă intoxicații. O cale de perspectivă este elaborarea de anticorpi specifici față de remedii care frecvent sunt cauza intoxicațiilor.

Tabelul 83

Unele substanțe medicamentoase folosite ca antidoturi

<i>Antidotul</i>	<i>Toxicul</i>	<i>Mecanismul de acțiune</i>
Clorură de amoniu	Fenciclidina,	Diureză acută.
Atropina	Insecticide de organofosforice și carbamice, esterii ai colinei (carbacolina), substanțe M-colinomimetice.	Inhibiția competitivă a receptorilor muscarinici.

Acetilcistina	Paracetamol	Competează rezervele de glutat ion, previne evoluția insuficienței hepatice și renale
Albastru de metilen	Cianurii, hidrogenul sulfurat, toxice methemoglobino-formatoare cetrinid, crezol, dapsonă, nitrați, fenoli, primachina.	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină.
Acid ascorbic (vitamină C)	Substanțe chimice ce provoacă methemoglobinemie, se utilizează local albastru de metilen la persoanele cu deficit de 6-G-PD.	Intensifică transformarea methemoglobinei în hemoglobină.
Acid folic	Antagoniștii acidului folic (ex metotrexat, trimetoprim, pirimetamină, metenol)	Traversează metabolismul blocat al fosfaților; stimulează metabolismul metanolului dependent de foliați
Deferoxamină	Preparatele fierului.	Formează chelați cu ioni de fier
Dimercaptol	Arseniul, cupru, plumb, aur, mercur	Formează chelați cu ioni metalelor
Etilanol	Etilenglicol, metanol	Inhibă metabolismul metanolului până la formaldehidă și acid folic, inhibă metabolismul etilenglicolului până la glicolaldehidă și glicolat.
Fenoxibenzamină	Hipertensiune pronunțată, provocată de clonidină, metilfenidat, metisergidă, inhibitorii MAO, oxifedrină, fenilefrină	Blocant al α -adrenoreceptorilor cu durată lungă de acțiune, provoacă vasodilatație periferică.
Fentolamină	Hipertensiune pronunțată, provocată de clonidină, metilfenidat, metisergidă, inhibitorii MAO, oxifedrină, fenilefrină.	Blocant al α -adrenoreceptorilor cu durată scurtă de acțiune, provoacă vasodilatație periferică.
Glucosa	Insulina, hipoglicemiantele perorale	Mărește concentrația de glucoză în sânge
Glucagon	β -adrenoblocante	Omite blocarea β_1 și β_2 -adrenoreceptorilor, stimulează formarea de AMPc cu efect inotrop pozitiv
Gluconat de calciu	Fluoruri, Acid fluorhidric	Leagă ioni de fier
Heparină	Ergotamină (intoxicație cronică), Acid aminocaproic, Acid tranexamic	Corectează starea hipercoagulării.
Hidrocarbonat de sodiu	În intoxicații cu substanțe care provoacă acidoză și acidularea urinei	Alcalinizarea urinei, previne cristalizarea sulfamidelor în tubii renali, pentru corecția acidozei metabolice.

Metionină	Paracetamol	Completează depozitele de glutatyon, preîntâmpină dezvoltarea insuficienței hepatice și renale.
Naloxonă	Remedii opiacee	Inhibitor competitiv la nivelul receptorilor opioizi.
Neostigmină	Colinolitice	Remediu anticolinesterazic, provoacă acumularea acetilcolinei în fanta receptorilor colinergici
Nitroprusiat de sodiu	Hipertensiile pronunțată provocată de ergotamină și metisergidă	Dilată vasele periferice, în rezultat scade tensiunea arterială.
Penicilamină	Cupru, plumb, mercur, zinc, aur.	Formează chelați cu ioni metalelor
Protamină sulfat	Heparină	Antagonist al heparinei
Reactivator i colinesterazei (aloxim, dipiroxim, izonitrozină)	Compuși organofosforici.	Eliberează colinesterază din legătura cu anticolinesterazicele
Tetacina de calciu	Plumb	Formează chelați cu ioni de plumb.
Tiosulfat de sodiu	Cianurile și compuși lor (acrilnitrat).	Comp stoază depozitele de tiosulfat necesar pentru transformarea ionilor CN în tiocianat
Unitiol	Intoxicații cu compuși de crom, bismat, mercur, aur, arsen.	Eliberează enzimele toxice din legătură cu ioni metalelor
Vitamină K	Anticoagulante indirecte.	Omite enzima epoxidoreductaza inhibată.

De menționat, cu cât mai timpuriu este început tratamentul cu antidoturi, cu atât e mai înaltă eficiența lor. Rezultatul terapiei cu antidoturi e puțin eficient în leziunile deja inițiate ale țesuturilor, organelor și sistemelor, precum și în stadiile terminale ale intoxicației.

IV. Tratamentul simptomatic al intoxicațiilor acute

Tratamentul simptomatic joacă un rol important în tratamentul intoxicațiilor acute. Această terapie este deosebit de apreciazabilă în intoxicațiile cu substanțe, împotriva cărora nu există antidoturi specifice. Mai întâi de toate trebuie menținute funcțiile de importanță vitală – respirația și circulația sanguină.

Tulburările respirației. Sunt unul din simptomele cele mai frecvente și periculoase. Cauzele dereglărilor respiratorii pot fi: inhibiția centrului respirator, obturarea căilor respiratorii (secret bronhial, salivă și mase vomitive, edemul sau spasmul cordelor vocale), bronhospasmul, paralizia musculaturii respiratorii, atelectazia

pulmonară. În toate cazurile de tulburări respiratorii pronunțate este indicată intubația, aspirarea conținutului bronhial și respirație asistată. În dereglări respiratorii mai puțin însemnate, legate de inhibiția centrului respirator (intoxicație cu barbiturice, alkalii etc.), de asemenea, în imposibilitatea efectuării intubației și respirației asistate, recurg la folosirea analepticeelor (hemegrid, etimizol etc.). Dacă inhibiția respirației este provocată de morfină și alți ana-ogi, atunci analepticeele nu sunt indicate, întrucât pot provoca convulsii. Superior eficient în acest caz este naloxona, nalorfina. Intoxicația cu morfinaxante periferice, deopotrivă cu respirația artificială necesită decurazare.

O problemă complexă este combaterea edemului pulmonar. Pentru desclățarea circuitului mic accidentatului, se dă o poziție șezândă și sub controlul tensiunii arteriale se administrează gangliolitice. Întrucât în edemul pulmonar cauza principală a dereglărilor respiratorii este spumegarea lichidului, dar nu însăși prezența lui în căile respiratorii, pentru încetarea spumegării se folosesc substanțele care reduc tensiunea superficială. Cea mai accesibilă din ele este alcoolul etilic, care se inhalează sub formă de vapori în amestec cu oxigen. Pentru profilaxia evoluției de mai departe a edemului se administrează glucocorticoizi hidrosolubili (prednisolon, dexametazonă), anti-stanumice și se efectuează terapia deshidratantă. Infuzia lichidelor este contraindicată.

În caz de bronhospasm (intoxicație cu anticolinesterazice, insecticide organofosforice) se folosesc remediile bronhodilatatoare din grupa M-colinoblocanțelor.

Hipoxia. Dezvoltarea ei poate fi legată nu numai de tulburări respiratorii externe, dar și de dereglările circulației, formarea methemoglobinei, hemoliză, blocajul enzimelor respiratorii. Pentru lichidarea hipoxiei în afară de terapia patogenetică (corecția respirației externe, funcției cardiace, tonusului vascular, exangiotransfuziei etc.) se folosește oxigenul. Inhalarea aerului îmbogățit cu oxigen până la 40-60% este indicată fiecărui accidentat. Însă în intoxicații grave cu unele toxice (CO, methemoglobinoformatoare, toxice hemolitice, anticolinesterazice, barbiturice ș.a.) metoda obișnuită de inhalație a oxigenului poate fi insuficientă. În aceste cazuri este indicată hiperbarooxygenoterapia în barocameră cu 2-3 atmosfere. Această metodă permite de a asigura temporar respirația tisulară, evoluția proceselor de detoxicare a toxicului și de a îmbunătăți considerabil rezultatele terapiei cu antidoturi.

Dereglările funcției cardiace. Astfel de complicație apare datorită acțiunii toxice directe a toxicului asupra miocardului, hipoxiei, tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice. Factorii enumerați pot duce la diminuarea funcției contractile a miocardului, tulburărilor de ritm și conductibilitate, de asemenea, la stop cardiac. Din substanțele tonicardiacă în practica tratamentului intoxicațiilor acute se folosesc glicozidele cu acțiune rapidă. Pentru combaterea aritmiilor (fără tulburări ale conductibilității) se folosesc antiaritmicele (procainamida, lidocaina ș.a.). Intoxicația cu glicozide cardiace necesită corecția imediată a balanței electrolitice. În stopul cardiac este indicată administrarea epinefrinei în cavitatea ventriculului stâng cu masajul ulterior al cordului prin cutia toracică.

Dereglările tonusului vascular. Majoritatea toxinelor provoacă hipotensiuni-

ne datorită inhibiției centrului vasomotor (hipnoticele, tranchilizantele narcoticele etc.), efectului ganglioblocant, acțiunii simpato- și adrenolitice, acțiunii directe asupra musculaturii netede vasculare. Hipotonia duce la încetinirea circulației în organele vitale-importante, ce agravează manifestările intoxicației, reține inactivarea și eliminarea toxicului și absorbția medicamentelor din țesutul subcutanat și mușchi. În dependență de mecanismul hipotensiv, pentru corecția TA se folosesc preparatele vasoconstrictoare din grupele adrenomimeticele și analepticele.

În intoxicația cu remedii vasoconstrictoare și alți agenți (analeptice, amfetamină) apare problema de caracter contrar: creșterea bruscă a TA, care se poate complica cu slăbiciune cardiacă subită, hemoragie cerebrală, edem pulmonar. În calitate de remedii hipotensive se pot utiliza benzidolul, sulfatul de magneziu, fentolamina etc. Ganglioblocantele în anumite cazuri pot provoca creșterea de mai departe a TA.

Sindromul convulsiv apare, în primul rând în intoxicațiile cu toxice convulsivante (penticrazol, strichină, bemegridă), preparate anticolinesterazice (neostigmină, insecticide etc.), insulină derivată de fenotiazină (în faza inițială de intoxicație). Alegerea agentului anticonvulsivant în multe cazuri depinde de caracterul intoxicației.

În toate cazurile remediile anticonvulsivante se administrează în doze minime, care controlează convulsii (spre a evita influența negativă asupra centrului respirator). Deopotrivă cu barbituricele: sulfatul de magneziu, benzodiazepinele, colinoliticele etc., în condițiile clinice se pot folosi mai avantele cu acțiune periferică. Miorelaxantele cu acțiune antidepolarizantă sunt puțin active în intoxicațiile cu remediile anticolinesterazice. Împotriva, suxametoniu acționează mai sigur și mai îndelungat ca de obicei. Utilizarea miorelaxanțelor presupune transferul obligatoriu al bolnavului la respirație asistată.

Șocul anafilactic. Această complicație gravă poate apare la folosirea penicilinei, preparatelor proteice și substituenților plasmatici și a. Mai rar se întâlnește la administrarea insulinei și altor hormoni polipeptidici. Asistența urgentă include înlăturarea colapsului, bronhospasmului, edemului laringean prin administrarea intravenoasă a epinefrinei (prin infuzie), de asemenea, menținerea respirației externe (inhalare cu oxigen). Ulterior se introduce intravenos glucocorticoizi (hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă), preparate antihistaminice, iar în prezența convulsiilor barbiturice, benzodiazepine (intravenos sau intramuscular).

Alte dereglări. Unul din simptomele frecvente în intoxicațiile grave este starea de comă. Ea este mai caracteristică pentru intoxicațiile acute cu acțiune inhibitoare asupra SNC (anestezicele generale, analgezicele opioide, tranchilizantele, alcoolul etilic etc.). Însă coma poate apare și ca fază a doua în evoluția intoxicației cu stimulatoare ale SNC și toxice convulsivante. De aceea ea nu poate fi considerată ca un simptom diagnostic sigur. În timpul comei efectuarea măsurilor de reanimare este dificilă. Însă tendința insistentă de a scoate accidentatul din această stare cu ajutorul dozelor mari de analeptice este periculoasă și actualmente se apreciază critic. Aceste încercări deseori duc la apariția convulsiilor, foarte periculoase în condițiile hipoxiei prezente. Este posibilă, de asemenea, evoluția dereglărilor grave ale ritmului cardiac. De aceea mai rațională este terapia de susținere a funcțiilor vitale importante. Dacă și

se utilizează analepticele (în perioada transportării intox. catului), atunci ele se administrează numai în doze, care asigură ventilația pulmonară suficientă și restabilirea unor reflexe (faringian, laringian).

În intoxicațiile cu lichide corosive (acizi, baze) și vapori care lezează mucoasa căilor respiratorii poate apărea sindromul algic pronunțat, pentru îndepărtarea căruia se folosesc analgezicele opioide

Deseori intoxicațiile acute se complică cu infecție secundară. Pe fondul fenomenelor de stază pulmonară (mai ales, în evoluția îndelungată a intoxicației), atelectazelor, aspirației de salivă și masei vomitive se dezvoltă ușor pneumonia. Ele pot fi și consecința acțiunii lezante directe a unor vapori și gaze asupra bronhiilor și parenchimului pulmonar. În toate cazurile sunt indicate antibioticele cu scop profilactic și de tratament.

O problemă dificilă în terapia intoxicațiilor grave o alcătuiește susținerea stării acido-bazice, balanței electrolitice și metabolismului energetic.

Capitolul XXII. FARMACOTERAPIA BOLILOR STOMATOLOGICE PRINCIPALE

Farmacoterapia rațională a bolilor, care se întâlnesc în practica stomatologică, include atât remediile necesare pentru pregătirea pacientului pentru intervenția stomatologică (sedative, tranchilizante, neuroleptice, anagezice anestezice locale ș.a.), cât și îndreptate la tratamentul afecțiunii de bază - antiseptice, remediile chimioterapice antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene, de asemenea, preparatele care contribuie la creșterea reactivității organismului - biostimulatoare, vitamine, macro- și microelemente imunostimulatoare, angioprotectoare etc.

Succesul tratamentului și sfârșitul favorabil al bolii pot fi asigurate de cunoștințe profunde ale diferitelor grupe farmacologice, capacitatea de a administra farmacoterapia adecvată în dependență de caracterul procesului patologic și prezența patologiei concomitente, deprinderi de gândire clinicofarmacologică.

La selecția medicamentelor și a asocierii lor stomatologul trebuie să cunoască efectele adverse și complicațiile care pot apărea în decursul tratamentului, să le poată prevedea și să fie capabil să administreze în caz de necesitate metodele respective de corecție. Erudiția înaltă și cunoștințele profesionale sunt necesare medicului la rezolvarea problemelor legate de acordarea primului ajutor în condiții clinice stomatologice (șoc anafilactic, hemoragie acută, stări comatoase, angor pectoral, criză hipertensivă, bronhospasm ș.a.).

Tratamentul afecțiunilor principale ale dinților și parodonțiului

Frica și durerea, suferite de pacienți în timpul aflării în fotoliul stomatologic, deseori agravează lucrul stomatologului. De aceea, pe larg se utilizează așa-numita premedicație - adică pregătirea pacientului către intervenția stomatologică. *Pentru îndalțurarea fricii, emoțiilor, tensiunii* în condiții de policlinică sau ambulatoriu se utilizează *tranchilizante* (diazepam, fenazepam, clozepid, mebicar, amizil, clordiazepoxid ș.a.), *bromuri* (bromura de sodiu, bromura de potasiu) și *preparate de proveniență vegetală* (odolean, talpa gășiei, pasiflora), dar și (rar) *neuroleptice* (droperidol, haloperidol ș.a.).

Suprimarea durerii se realizează prin anestezie locală. Pentru anestezia superficială se utilizează benzocaină (anestezină), piromecaină, lidocaină, mai rar tetracaină (dicaină). Pentru anestezia prin infiltrație și de conducere se folosesc procaină (novocaină), articaină, etidocaină, trimecaină, prilocaină, lidocaină, ultracaină, mepivacaină, hupivacaină, care de obicei se combină cu vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină ș.a.) pentru sporirea și prelungirea anesteziei.

Pentru reducerea durerii se administrează, de asemenea, analgezice în temel - neopioide (metamisol, metenamină, ketorolac, naproxen, ibuprofen, acid acetilsa-

betic, paracetamol, ketoprofen ș.a.). Atunci când sunt indicate analgezicele opiacee, se aleg preparatele, care mai slab inhibă centrul respirator (pentazocină, tramadol, dipidolor).

Neuroleptanalgezia (administrarea neurolepticului droperidol și analgezicului opioid fentanil) și **narcroza** în practica stomatologică de ambulatoriu se utilizează rar. Majoritatea intervențiilor se efectuează cu anestezie locală, completată la necesitate cu anestezie balansată sau **afanalgezie**, care se atinge prin asocierea diazepamului cu fentanil.

Una din cele mai răspândite boli stomatologice este **caria dentară**. Tratamentul ei se efectuează cu remedii atât cu acțiune locală, cât și resortivă. Pentru înlăturarea tartarului dentar moale se utilizează soluție 3% de peroxid de hidrogen (apă oxigenată). Prevenirea antiseptică a cavităților cariate se realizează cu apă oxigenată, cloramină, alcool etilic. Un rol important în profilaxia și tratamentul cariei multiple se acordă terapiei de remineralizare. Baza ei o constituie prelucrarea dinților cu complexe ce conțin fluoruri, fosfați și calciu (soluție de 2-4% de fluorură sodică, lac cu fluor, geluri, soluție de 3% de "Remidentin" geluri ce conțin fosfat de calciu etc.). Pentru recondiționarea dentinei ramolite se utilizează paste care conțin hidroxid de calciu.

Pentru îmbunătățirea proceselor metabolice în țesuturile dentare dure intern și injectabil se administrează preparatele calciului, fluorului, calciină, vitaminele D, C, B₁, B₆, B₁₂.

În tulburările pronunțate ale salivăției, însoțite de vâscozitate mărită a salivei, proces important în evoluția cariei, se administrează bromhexină și remedii expectorante vegetale (preparate de termopsis, podbal ș.a.).

În pulpită, pentru analgezia procedurilor (manipulațiilor), se utilizează anestezia prin infiltrație mandibulară sau intraligamentară, intrapulpară (hidocaină, articaină, mepivacaină). Dacă este posibilitate de a păstra vitalitatea pulpei, se utilizează **metoda biologică de tratament** cu utilizarea preparatelor **antibacteriene** (antibiotice, remedii chimioterapice sintetice, genol), **antinfamatoare** (glucocorticoizi), **enzimatice** și, de asemenea, a remedioanelor ce conțin hidroxid de calciu, care stimulează formarea dentinei.

Necrozarea pulpei dentare se produce cu pastă arsenicoasă sau cu paste ce conțin paraformaldehidă.

După înlăturarea pulpei dentare în pulpită sau periodontită, **canalele radiculare se prelucresc cu soluții de antiseptice** (peroxid de hidrogen, etanol, hipoclorit de sodiu, cloramină, clorhexidină, nitrofurantol, lizocim, iodinol, FDI ș.a.). **Flora microbiană** în focarele periapicale se inhibă cu **antibiotice cu spectru larg de acțiune** (trebuie de luat cont de posibilitatea reacțiilor alergice).

La înlăturarea deplină a pulpei necrotizate din canale contribuie **enzimele proteolitice** (tripsina, chimotripsina ș.a.). **Pentru desensibilizare, micșorarea fenomenelor traumatiche și inflamatorii** (edem ș.a.) local se utilizează **glucocorticoizii**.

În periodontite stimularea proceselor reparative în țesutul osos se atinge cu carotolină, vitamina A, ascorit, lizocim, calciitonină, care se includ în componența pastelor pentru obturarea canalelor.

La tratamentul dinților (cu multiradiculari) cu canale dificil permeabile se folosește **metoda rezorcinformolică**, iar la necesitate **electroforeză cu preparatele**

iodului (soluție alcoolică de iod, soluție de iodură de potasiu, soluție Lugol) sau **enzimele proteolitice**. Pentru **lărgirea canalelor** se introduce încălzit FDI A disodic. În **componența pastelor pentru plombarea canalelor** se introduc rezorcină, formol (formalină), timol, eugenol ș.a.

Pentru **atenuarea durerii și îndalțurarea inflamației** se administrează **analgezice-antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene** (metamizol, acid acetilsalicilic, diclofenac, indometacină, piroxicam, ketoprofen, naproxen ș.a.) și **asocierile lor cu tranchilizante**.

La evoluția gravă a proceselor **plainsfiamatorii în regiunea maxilofacială** (periostită, osteomieliță, flegmon abces ș.a.) se efectuează **terapia antibacteriană intensivă** (antibiotice, remedii chimioterapice sintetice, se administrează intern sau injectabil, iar antisepticele – local), **antiinflamatoare** (antiinflamatoare nesteroidiene – indometacină, diclofenac, piroxicam ș.a. sau remedii antiinflamatoare steroidiene – hidroclortizon, prednisolon, dexametazonă, triamcinolonă), **desensibilizantă** (difenhidramină, prometazină, clemastină, diazolină, loratadină, clorpiramină ș.a.), **stimulatoare a regenerării** (meturaci: nucleinat de sodiu, T-activină, levamisol, prodigiozan, pitogenal, preparate vitaminice, stimulatoare biogene (biogel, glucosamină, peloidestilat, plasmol, propolis, suc din kalanchoe, corp vitreu, F.B.S.) și adaptogene, antiseptice (Tonsurid®).

În **gingivite și maladiile parodontului local** se utilizează **preparatele antibacteriene** (clorhexidină, cloramfenicol, apă oxigenată, permanganat de potasiu, etacridină lactat, lizocim, novioimanină, sangvirină, neomicină, metronidazol, nitrofurant, furazolidon ș.a.), **heparină, dimexid, enzime proteolitice** (tripsină, chimotripsină, teritrimină), **nucleaze** (ARN-aza, ADN-aza).

Pentru **stimularea proceselor regenerative** în timpurile curative se introduce metiluracil, solcoseril, actoveghină, etc. se prepară pe ulei de cătină, ulei de măceș, soluție uleioasă de vitamina A, nevit ș.a.

În **gingivita hipertrofică** în papilele gingivale se introduce soluție de hialuronidază, soluție 40% de glucoză, se utilizează aplicații cu **vagotil, dimexid, suc de pătlăgînă**.

În **formele abscedate grave de gingivită și parodontită internă** se administrează **preparate antibacteriene**, luând în considerație microflora punții gingivale (mai larg se utilizează antibiotice cu spectru larg de acțiune, lincomicină, fuzidină, microlide, metronidazol), **remedii antiinflamatoare** (indometacină, diclofenac, piroxicam etc.), **desensibilizante** (difenhidramină, prometazină, clorpiramină, clemastină, diazolină, fencarol etc.), **remediile stimulatoare ale proceselor reparative** (vitamine, metiluracil, stimulatoare biogene etc.), **reparative ale mucoasei** (msadol, carbenoxolonă, carmolină, maraslavină, ulei de cătină, olazol, polimeraze, solcoseril, ulei de măceș etc.).

22.1. FARMACOTERAPIA MALADIILOR MUCOASEI BUCALE

Mucoasa bucală participă la perceperea iritanților gustativi, tactili, de durere ș.a. împiedică pătrunderea infecției, posedă capacitate de absorbție și eliminare. Afecțiunile mucoasei bucale deseori sunt manifestări ale multor afecțiuni (diabet zaharat, leucoză, pemfigus, lichen rubor plan etc.). În aceste cazuri primordial se va

efectua tratamentul acestor patologii, iar tratamentul mucoasei bucale – asociat în dependență de patogenia maladiei se utilizează diverse grupe de medicamente

Remediile antiinflamatoare:

- a) **Cu acțiune locală: astringente** (tanină, frunze de salvie, flori de mușetel, romazuan, salvină, coajă de stejar ș.a.), **preparate enzimatice** (tripsină, chimotripsină, ribonuclează, dezoxiribonuclează, hialuronidază ș.a.), **glucocorticoizi** (unguent cu hidroclorizol, prednison, flucinozonă, flumetazon), **antiinflamatoare nesteroidiene** (unguent cu fenilbutazonă, indometacină, metenamină sodică, dimexid, unguent cu heparină).
- b) **Cu acțiune resorbtivă: antiinflamatoare nesteroidiene** (acid acetilsalicilic, salicilat de sodiu, fenilbutazon, diclofenac, indometacină, piroxicam, naproxen, ketoprofen ș.a.), **sărurile de calciu, vitaminele C, P, E; glucocorticoizi** (hidrocortizon, prednison, dexametazonă, triamcinolonă)

Medicamente antialergice: preparatele antihistaminice (difenhidramină, prometazină, clorpiramină, clemastină, diazolină, loratadină etc.), **glucocorticoizii**, **tiosulfat de sodiu**.

Medicamente antibacteriene și antimicotice:

- a) **cu acțiune locală: antisepticele** (cloramină), soluție Lugol, apă oxigenată, iodinol, permanganat de potasiu, tetraborat de sodiu, acid boric, aciat de etacridină, nitrolural, verde de briant, albastru de metilen, clorhexidină, novioimanină, hexetidină, sangvirină, tinctură de calendulă (gâlbenele), citral, livocim și combinate – hexaliz, dinexan A, lanproni, gelmundizal, fitosept, pansoral, pousseptol, sebodină, **antibiotice** (neomicină, polymixină, gramicidină, sintomicină), **antifungice** – dequaliniu (Decamină^h), nistatină, levorină etc.
- b) **cu acțiune resorbtivă: antibiotice** (grupa penicilinei, macrolide, fuzidină, cloramfenicol, grupa tetraciclinelor, nistatină, levorină), **remediile chimioterapice sintetice** (sulfacetidol, sulfatiazol, sulfadimetoxină, sulfamonometoxină, sulfapiridazină, co-trimoxazol, ofloxacină, metronidazol ș.a.).

Medicamente antivirale: oxolină, bonafon, tebrofen, aciclovir, polivaccinul herpetic, dezoxiribonucleaza, interferon ș.a.

Medicamente ce stimulează regenerarea țesuturilor:

- a) **cu acțiune locală:** vitaminele A, E, ulei de câtină albă și măceș, carotol nă, balsamul Șostakovski, unguent cu tezași, metiluracil, propolis, actovegină, solcoseryl
- b) **cu acțiune resorbtivă:** anabolizante nesteroidiene – orotat de potasiu, nucleinat de sodiu, metiluracil, steroidiene – metandrostenolon, fenobol nă, nandrolonă, de asemenea aloe, fibs, rumalon, vitaminele B₁, B₂, B₆, C, PP ș.a., actovegină, solcoseryl

Medicamente care reduc durerea:

- a) **cu acțiune locală:** anestezice locale, astringente, mucilaginoase (mucilagii din amidon)
- b) **cu acțiune resorbtivă:** analgezice neopioide (metamizol, acid acetilsalicilic, paracetamol ș.a.).

Medicamente antikeratoase: vitaminele A și PP, ulei de câtină albă și măceș

Capitolul XXIII. FARMACOTERAPIA URGENTELOR ÎN CONDIȚIILE PRACTICII DE MEDICINĂ DENTARĂ

Cu stări de urgență se poate întâlni medicul de orice specialitate, inclusiv în condițiile clinicii stomatologice. Astfel de cazuri solicită de la medic acțiuni urgente, rapide, precise, corecte, care vor permite de a lua măsurile necesare pentru salvarea vieții bolnavului.

În stările urgente, care se întâlnesc în practica medicului stomatolog se referă tulburările acute ale activității cardiace, circulației sanguine, respirației, funcției sistemului nervos central, ficatului, rinichilor, metabolismului etc.

Asistența urgentă în insuficiența cardiovasculară acută

Insuficiența acută a circulației sanguine (cardiovasculară sau circulatorie) apare la disordanța dintre necesitatea celulelor în oxigen (mai frecvent) și vascularizația lor. Insuficiența cardiovasculară acută este sindromul principal al unor stări patologice (hemoragii, traume, combustii, infecții, intoxicații, alergii ș.a.). O formă gravă a insuficienței acute a circulației sanguine este șocul, care apare la acțiunea asupra organismului a factorilor extremali și care se caracterizează cu tulburări ale funcțiilor vitale importante ale organismului (hemodinamiei, homeostaziei și metabolismului). Se evidențiază următoarele tipuri de șoc: hemoragic, traumatic, de deshidratare (hipovolemic), cardiogen, anafilactic, toxicoinfecțios.

În patogenia șocului hemoragic veriga principală este pierderea de sânge, care condiționează creșterea tulburărilor circulației sanguine, evoluția hipoxiei, acidozei, tulburările echilibrului electrolitic, tulburările funcției renale și altor modificări patologice.

În șocul traumatic odată cu hemoragia, importanța patogenetică are impulsia aferentă de durere din zona lezată și autointoxicarea organismului.

Asistența urgentă în acest tip de șoc include:

1. Stoparea urgentă a hemoragiei,
2. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii, înlăturarea hipoxiei (ventilare pulmonară asistată, inhalarea oxigenului ș.a.).
3. Terapia de infuzie (transfuzii de sânge sau substituenți de sânge), lichidarea deficitului volumului circulator al sângelui;
4. Lichidarea sindromului algic cu ajutorul administrării intravenoase a analgezicelor narcotice – 1-2 ml sol. *morfina clorhidrat*, 1-2 ml sol. *trimeperidină (promedal)*, sol. 3% 1 ml *pentazocină lactat* sau 1-2 ml sol. 5% *tramal*, rar – analgezice antipiretice (2-4 ml sol. 50% *metamizol*). Pentru potențarea efectului analgezic se utilizează tranchilizante, neuroleptice,

antihistaminice, anestezice. În traume, în regiunea fracturii sau hematomului se introduc 20 ml sol. 2% procaină sau trimecaină

5. Combaterea **tulburărilor progresive ale hemodinamiei** (doze mari de glucocorticoizi: **hidrocortizon** 1000-1500 mg, **prednisolon** 200-300 mg, **dexametazonă** 30-40 mg, **norepinefrină**, **fenilefrină**, **efedrină**, **isoprenalină**).

Insuficiența circulației sanguine se poate manifesta sub formă de lipotimie (leșin) (tulburări de scurtă durată a conștiinței, condiționată de ischemia acută a creierului) sau **colaps**

În lipotimie bolnavul va fi culcat în așa fel, încât capul să se afle mai jos decât picioarele, corpul se eliberează de îmbrăcăminte care strâmtorează, fața se stropește cu apă, se dă să miroase amoniac

În cazuri mai grave este necesar de administrat **subcutan 1-2 ml niketamidă** (cordiamină), **1 ml sol. 10% de cafeină natriobenzoat**, **2 ml sol. 0% de sulfocamfoalină** și sau **adrenomimetice** (norepinefrină, dopamină, efedrină, epinefrină, fenilefrină)

Colapsul de obicei este cauzat de **inhibiția tonusului sistemului simpatic**. Destul de frecvent starea colaptoidă apare la **administrarea ganglioblocanțelor, simpatoliticele, neurolepticelor, barbituricelor, anestezicelor locale** și altor medicamente. Scăderea tonusului vascular care apare în colaps duce la **micșorarea vascularizării cerebrale**.

Asistența urgentă în colaps include

1. Bolnavului i se atribuie o **poziție orizontală**;
2. **Încetarea administrării medicamentului** care a cauzat colapsul;
3. **Administrarea antidoturilor** dacă există;
4. **Administrarea medicamentelor care cresc tonusul vascular** – 0,5 ml sol. 0,1% de **epinefrină**, 0,2-0,3 ml sol. 1% de **fenilefrină** i.v. sau s.c., 1 ml de **niketamidă**, 1-2 ml sol. 10% de **cafeină natriobenzoat**;
5. În caz de **bradicardie pronunțată** se administrează 0,5-1 ml sol. 0,1% de **atropină**;
6. **Utilizarea glucocorticoizilor** (hidrocortizon – 3-5 mg/kg, prednisolon – 0,5-1 mg/kg);
7. **Efectuarea terapiei detoxicante** (infuzii cu soluții salină, substituenți plasmatici).

Una din manifestările grave și periculoase ale alergiei, inclusiv în clinica stomatologică, este **șocul anafilactic**, care este o reacție alergică de tip imediat

Asistența urgentă include:

1. **Încetarea administrării medicamentului**. **Aplicarea garoului** mai sus de locul administrării preparatului ce a provocat șoc, desigur dacă permite locul;
2. **Injectarea epinefrinei** câte 0,1-0,3 ml sol. 0,1% diluată cu 10 ml sol. izotonică de NaCl – lent i.v. sau i.m.
3. **Administrarea a 90-180 mg prednisolon**, 400-800 mg **hidrocortizon** sau 4-20 mg **dexametazonă**.
4. **Administrarea antihistaminicelor** (2-4 ml sol. 2,5% **prometazină**, 2-4 ml

sol. 2% *cloropiramină*, 2 ml sol. 0,1% *clemastină* sau 5 ml sol. 1% *difenhidramină*) după restabilirea tensiunii arteriale.

- 5 *Utilizarea atropinei sulfat* din calculul 0,01 mg/kg (spasmolitic al musculaturii netede).
- 6 *Administrarea* 1-2 ml sol. 24% de *aminofilină* i.m. sau 10 ml sol. 2,4% i.v.
- 7 *Administrarea strofantinei* în caz de insuficiență cardiacă acută sol. 0,025% din calculul 0,25-0,5 mg la o injecție.
- 8 *Administrarea diazepamului, fenazepamului* în caz de *convulsii*.
- 9 *Terapie detoxicantă* (diuretice - furosemid, manil).
10. *Corectarea volumului circulator de sânge* – infuzia soluțiilor hidroelectrolitice, substituenților plasmatici
- 11 *Penicilinază* 1 mln în caz de alergie provocată de penicilină

Asistența urgentă în angorul pectoral

La apariția accesului de angor pectoral contribuie *stresurile emoționale, eforturile fizice, traume, intervențiile chirurgicale* etc

Asistența urgentă include

- 1 *Administrarea nitroglicerinei* (2-3 picături sol. alcoolică sau 1-2 comprimate câte 0,0005 sublingual). *În lipsa efectului administrarea se repetă.*
- 2 *Analgezice opioide*, dacă accesul nu se lichidează (morfină clorhidrat, fentanil)
- 3 *În excitație psihomotorie* – droperidol sau diazepam
- 4 *Platifilină, oxibutirat de sodiu* (se utilizează rar).

Asistența urgentă în criza hipertensivă (puseuri hipertensive)

La evoluția puseului pot contribui suprasolicitația psihoemoțională, durerea, frica și alți factori nefavorabili

Asistența urgentă în puseul hipertensiv constă în administrarea i.v. a 6-8 ml sol. 0,5% de bendazol (Dibazol[®]) sau a altor vasodilatatoare (minoxidil, nitroprusiat de sodiu în perfuzie) sau ganglioplegice cum este camsilatul de trimetazan

Celelalte măsuri, de regulă, se realizează în spital și *include*

1. *Clonidină* (0,15-0,3 mg în 10 ml sol. izotonică de NaCl i.v. sau i.m.)
- 2 *Diazoxid* (0,3 g i.v. timp de 10-30 sec.); în efect insuficient se administrează repetat peste 10-30 min
- 3 *Nitroprusiat de sodiu* (începând de la 0,025-0,05 mg/min, majorând treptat doza până la 0,3-0,9 mg/min, intravenos).
- 4 *Verapamil* (i.v. în doza 0,05-1,2 mg/min, doza totală nu mai mult de 50 mg).
- 5 *Furosemid* (120-150 mg) sau *acidul etacrinic*.
6. *Sulfat de magneziu*.
7. *Droperidol*.
8. *Diazepam*

Se mai pot utiliza *β-adrenoblocante, α-adrenoblocante, nitrați, hidralazină ș.a.*

Asistența urgentă în insuficiența respiratorie acută

Insuficiența respiratorie acută – stare vital periculoasă, care apare în tulburările ventilării și/sau metabolismului gazos. Cauzele pot fi patologia intracraniană, obstrucția căii respiratorii, tulburările hemodinamiei sistemice și pulmonare, stările hipoxice de diversă geneză, ce contribuie la hipoxemie și hipercapnie.

Asistența urgentă în insuficiența respiratorie acută include următoarele măsuri:

1. **Asigurarea permeabilității căilor respiratorii** (înlăturarea corpurilor străine, mucusului ș.a.).
2. **Respirație artificială** (asistată).
3. **Oxygenoterapie**
4. **Administrarea analgezicelor și neurolepticelor, analgezicelor opioidice și neopioidice**, efectuarea anesteziei de conducere la bolnavii cu traumă gravă a cutiei toracice și abdomenului
5. **Utilizarea medicamentelor care susțin funcția sistemului cardiovascular** cardiotonice (strofantină) ganglioblocante (azametoniu, trepiriu, hexametoniu), care măresc rezistența la hipoxie (oxibutirat de sodiu, acid ascorbic, citocrom C ș.a.), care micșorează spasmul vaselor periferice (c orpromazină).

Asistența urgentă în astmul bronșic

Accesele de astm bronșic sunt posibile la bolnavii în cele mai diferite situații, inclusiv în cabinetul stomatologic. Măsurile principale trebuie să fie direcționate spre combaterea bronhospasmului, edemului mucoasei bronhiale și hipoxiei.

Se utilizează:

1. **Epinefrină** (0,2-0,5 ml sol. 0,1% s.c.).
2. **Orciprenalină** (astmopent, alupent) sub formă de inhalatii, comprimate sublinguale. Se mai utilizează, de asemenea, **adrenomimetice β_2 -selective** – berotec, salbutamol, salmeterol, fenoterol ș.a.
3. **Preparate xantine** (10 ml sol. 2,4% aminofilină (Eufilină[®]) i.v. sau în accese de gravitate medie și mare a amestecului bronholitic (1 ml sol. 24% aminofilină + 20 ml sol. 40% g. ucoză i.v.), 0,5 ml sol. 0,05% orciprenalină i.m.).
4. **Glucocorticoizi** (în stări grave), de exemplu, 60-90 mg prednisolon i.v.
5. **Glicozide cardiace** (la evoluția insuficienței cardiace) – corglicon, strofantină.
6. **Oxygenoterapia**. În coma hipoxică se efectuează ventilația artificială a pulmonilor (respirație asistată).

ANEXA 1. INDEXUL NOZOLOGIC ȘI SINDROMOLOGIC

Căria

Profilaxia cariei

*Preparatele vitaminelor și vitamino-
idelor*

Orotat de potasiu

Lizocim

Metiluracil

Hidrocarbonat de sodiu

Nucleinat de sodiu

*Preparatele ce conțin săruri de cal-
ciu, fosfor, fluor*

Ribonucleaza

Tratamentul cariei

Epinefrină

Algipor

Hidroxid de calciu

Dimexid

Iodinol

Lizocim

Anestezicele locale

Hidrocarbonat de sodiu

Fluorat de sodiu

Analgezice-antipiretice

Anestezice generale

Propolis

Retinol

Nitrat de argint

Tiamină

Acetat de tocoferol

Anxiolitice

Clorhexidină bigluconat

*Alte antiseptice (peroxid de hidro-
gen, etanol, eter)*

Acid ascorbic

Ergocalciferol

Calcitrină

Pulpită

*Preparatele pentru anestezie în
tratamentul pulpitei*

Anestezice locale

Anestezice generale

a. Metode vitale de tratament a pulpitelor

Adroxon

Remedii antiseptice

Hidrocortizon

Hidroxid de calciu

Caolină

Dexametazonă

Irurol

Aprotinină

Cloramfenicol

Lizocim

Metiluracil

Oxitetraciclină

Oxiclesodex

Prednisolon

Retinol

Tocoferol acetat

Tripsină

Chimotripsină cristalică

Consurid

Eritromicină

Devitalizarea pulpei

Iodură de potasiu

Acid ascorbic

Anhidridă arsenioasă

Nitrat de argint

Preparatele enzimatice

Soluție de aldehydă formică

Periodontită

Periodontită acută toxică

Preparate hormonale

Iodură de potasiu

Periodontită acută infecțioasă

Ampiox

Ampicilină

Antibiotice

Antihistaminice

Vitamine și vitamine

Gentamicină

Preparate hormonale

Dimexid

Iodinol

Cloramfenicol

Lizocim

Lincomicină

Analgezice antipiretice

Novoimanină

Oxitetraciclină

Sangviritrină

Tripsină

Chimotripsină cristalică

Clorhexidină bigluconat

Periodontită cronică

Hidrocortizon

Dexametasonă

Dimexid

Imozimază

Iodinol

Caratolină

Levamisol

Cloramfenicol

Lizocim

Lincomicină

Ulei de cătină albă

Ulei de măceș

Metiluracil

Metronidazol

Mefenamină sodică

Novoimanină

Oxitetraciclină

Prednisolon

Propolis

Retinol

Nitrat de argint

Timogen

Tocoferol

Tripsină

Soluție de aldehidă formică

Chimopsină

Clorhexidină bigluconat

Consurd

Lactat de etacridină

**Leziuni ale dinților altele decât
cele carioase**

Hipoplazia smalțului

Glicerofosfat de calciu

Gluconat de calciu

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Fitină

Fluoroza dinților

Orotat de potasiu

Glicerofosfat de calciu

Gluconat de calciu

Acid ascorbic

Acid nicotinic

Metiluracil

Nucleinat de sodiu

Polivitamine

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Fitină

Necroza țesuturilor dentare dure

Vezi Hipoplazia smalțului

Hiperestezia țesuturilor dentare

dure

Preparatele fluorului

Glicerofosfat de calciu

Gluconat de calciu

Bicarbonat de sodiu

Fluorat de sodiu

Sensigel

Nitrat de argint

Corp vitros

Fitină

Elgifluor

Ergocalciferol

Defect cuneiform

Glicerofosfat de calciu

Gluconat de calciu

Lactat de calciu

Acid ascorbic

Piridoxalfosfat

Piridoxină
 Tiamină
 Fitină
 Fosfotiamină
Eroziunea țesuturilor dentare

dure

Fluoratul de sodiu
 Fluorlac

Abraziaunea crescută a țesuturilor dentare dure

Vezi Hiperestezia țesuturilor dentare dure

Bolile țesuturilor parodontale

Gingivită catarală
 Galascorbină
 Imozimază
 Unguentul „Gioxizon”
 Unguent cu heliomicină
 Ulei de măceș
 Metituracil
 Metronidazol
 Tinctură de calendulă
 Ribonuclează
 Sangviritrină
 Suc de kalanchoe
 Solcoseril-dental
 Sulfacetamidă
 Tripsină
 Chimotripsină cristalică
 Clorhexidină bigluconat
 Citral

Gingivită hipertrofică

Vezi Gingivită catarală, de asemenea.

Iodură de potasiu
 Hialuronidază
 Maraslavină
 Propolis
 Rezorcină
 Solcoseril-dental

Gingivită descuamativă

Vezi Gingivită catarală, de asemenea.

Benzocaină

Remediile astringente și mucilaginoase

Bumecaină
 P.romecaină
 Solcoseril-dental
Gingivită ulceronecrotică
Bio- și imunostimulatoarele
 Galascorbină
 Dinexid
 Iodinol
 Orotat de potasiu
 Pantotenat de calciu
 Carotolină
 Acid ascorbic
 Rizom de răculeț
 Cloramfenicol
 Frunze de salvie
 Unguent „Ghiokizon”
 Unguent cu heliomicină
 Ulei de măceș
Anestezicele locale
 Tinctură de calendulă
 Ușinat de sodiu
Analgezice antipiretice
 Oxitettraciclină
 Olazol
Polvitamine
Preparate ce conțin fier
Antiviralele
 Retinol
 Riboflavină
 Solcoseril-dental
 Tiamină
 Acetat de tocoferol
 Pojarniță (Sunătoare)
Preparate enzimatic
 Clorhexidină bigluconat
 Clorofilipt
 Flori de mușețel
 Cianocobalamină
 Citra.
 Ectericid
 Lactat de clacridină

Parodontită

Parodontită cu evoluție cronică

Amitriptilină

Anabolizante steroidiene

Antibiotice

Antihistaminice

Antiseptice

Bio- și imunostimulatoare

Astringente și mucilaginoase

Galascorbină

Hemostatice

Pantotemat de calciu

Metronidazol

Analgezice antipiretice

Polivitamine

Preparate ce conțin fier

Preparate ce conțin săruri de calciu,
fosfor, fluor

Retinol

Riboflavină

Solcoseril-dental

Tiamină

Tocoferol acetat

Anxiolitice

Preparate enzimactice

Cianocobalamină

Parodontită (în stadiul de acutiza-
re)

Vezi Parodontită cronică, de aseme-

nea.

Preparate hormonale

Parodontoză

Vitamine și vitamine

Bio- și imunostimulatoare

Antihistaminice

Analgezice antipiretice

Tantum verde

Anxiolitice

Preparate ce conțin săruri de calciu,
fosfor, fluor

Stomatită

Stomatită herpetică acută (stadiul
inițial)

Antihistaminice

Dezoxiribonuclează

Orotat de potasiu

Levamisol

Lizocim

Metiluracil

Nucleinat de sodiu

Prodigiozan

Antivirale

Timogen

Tripsină

Chimotripsină cristalică

I. acetat de etacridină

Stomatită herpetică acută (stadiul
de regresie)

Benzocaină

Carotolină

Ulei de cătină albă

Ulei de măceș

Propolis

Retinol

Suc de ka.anchoe

Solcoseril-denta.

Stomatită herpetică recidivantă

În perioada de acutizare: vezi stoma-

tită herpetică acută

În perioada de remisie:

Vaccinul herpetic cultural inactivat

În amigdalita herpetică:

Antivirale

Anestezice locale

Stomatita aftoasă cronică recidi-
vantă (sindromul Behcet)

Vitamina P

Galascorbină

Histaglobulină

Diazepam

Carotolină

Acid ascorbic

Acid nicotinic

Aprotinină
 Levamisol
 Lizocim
Anestezice locale
 Usnat de sodiu
 Oxazepam
 Piridoxină
 Prednisolon
 Prodigiozan
 Riboflavină
 Suc de kalanchoe
 Solcoseril-dental
 Tantum verde
 Timogen
 Clorhexidină bigluconat
 Clordiazepoxid
 Cianocobalamină
 Citral

Micozele mucoasei bucale

Antiseptice
Polivitamine
Antimicotice

Eritemul exudativ polimorf

Antihistaminice
 Benzilpenicilina sodică
 Vitamina P
 Histoglobulină
 Dexametasonă
 Gluconat de calciu
 Pantotenat de calciu
 Acid ascorbic
 Acid boric
 Levamisol
 Procaină
 Oxitetraclindă
 Piridoxină
 Prednisolon
 Riboflavină
 Tiamină
 Timalină
 Flori de mușetel
 Citral

Bolile alergice ale mucoasei bucale

Antihistaminice
Astringente și mucilaginoase
Preparate hormonale
 Acid ascorbic
 Ulei de cătină albă
 Ulei de măceș
Analgezice antipiretice
Polivitamine
 Retinol
 Tripsină
 Chimotripsină

Traumele mucoasei bucale și buzelor

Antiseptice
Astringente și mucilaginoase
 Carotolină
 Ulei de cătină albă
 Ulei de măceș
Anestezice locale
Analgezice antipiretice
 Propolis
 Retinol
 Suc de kalanchoe
 Solcoseril-dental
 Tantum verde
Preparate enzimatice

Ulcer traumatic (decubital)

Vezi Traumele mucoasei bucale și ale buzelor
 Solcoseril-dental
 Tantum verde

Afecțiunile actinice ale mucoasei bucale

Preparate anabolizante
Antihistaminice
 Vitamina P
 Galascorbină
Hemostaticele
 Acid ascorbic
Anestezice locale

Piridoxină

*Preparate ce conțin săruri de calciu,
fosfor, fluor*

Prodigiozan

Riboflavină

Timalină

Timogen

Clorhexidină bigluconat

Citral

Bolile purulente ale pielii și mucoaselor bucale

Verde de briliant

Vitamine și vitaminoides

Iruzol

Ihtiol

Orotat de potasiu

Levovinsol

Unguent „Ghioxizon”

Unguent cu heliomicină

Albastru de metilen

Metiluracil

Oxitetraciclină

Preparate ce conțin fier

Derivații fluorochinolonei

Entromicină

Lactat de etacridină

Lichen rubor plan

Histoglobulină

Dexametazonă

Acid nicotinic

Piridoxină

Prednisolon

Retinol

Tiamină

Anxiolitice

Leucoplachie (leucocheratoză)

Vitamine și vitaminoides

Borai de sodiu

Pemfigus

Pemfigus malign (malific)

Dexametazonă

Glicerofosfat de calciu

Gluconat de calciu

Lactat de calciu

Acid boric

Llei de măceș

Albastru de metilen

Prednisolon

Retinol

Anabolizante steroidiene

Pemfigus benign

Antihistaminice

Acid ascorbic

Metronidazol

Hidroxiclороchină

Cheilită

Cheilită exfoliativă

Acid boric

Procaină

Anxiolitice

Cheilită de contact alergică, meteorologică, actinică

Dexametazonă

Acid ascorbic

Acid nicotinic

Piridoxină

Prednisolon

Metronidazol

Hidroxiclороchină

Riboflavină

Tiamină

Cheilită atopică

Antihistaminice

Histoglobulină

Dexametazonă

Piridoxină

Prednisolon

Metronidazol

Hidroxiclороchină

Riboflavină

Tiamină

Anxiolitice

Sindromul Rossolimo-Melkersson-Rosenthal

Antihistaminice

Benzilpenicilină sodică

Dexametasonă

Gluconat de calciu

Acid ascorbic

Oxitetraciclină

Polivitamine

Prednisolon

Prodigiosan

Metronidazol

Hidroclorochină

Glosite

Glosită catarală acută

Benzocaină

Vitamine și vitamine

Astringente și mucilaginoase

Tinctură de calendulă

Procaină

Clorhexidină bigluconat

Cloral

Lactat de etacridină

Glosită desquamativă

Benzocaină

Antihistaminice

Acid ascorbic

Piridoxină

Polivitamine

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Tocoferol acetat

Limbă neagră „păroasă”, „piloasă”

Antihistaminice

Acid ascorbic

Procaină

Polivitamine

Retinol

Ergocalciferol

Periostită, abces, flegmon, parodontarită

Antihistaminice

Antiseptice

Vitamine și polivitamine

Astringente și mucilaginoase

Gentamicină

Hidrocortizon

Imozimază

Lincomicină

Anestezice locale

Analgezice opiacee și antipiretice

Benzilpenicilină sodică

Anestezice generale

Oxitetraciclină

Prednisolon

Derivați fluorochinoloni

Ribonuclează

Tripsină

Fuzidină sodică

Chimotripsină cristalică

Diferite antibiotice în funcție de sensibilitatea bacteriana la antibiotice

Alveolită

Antibiotice

Antiseptice

Stimulatoare biogene și imunomodulatoare

Hidroxiapatită

Analgezice antipiretice

Hemoragii alveolare

Hemostatice

Halimorite

Adrenomimetice

Antihistaminice

Vitamine și vitamine

Analgezice antipiretice

Preparate ce conțin săruri de calciu, fosfor, fluor

Sulfamide

Actinomicoză

Antiseptice

Vitamine și vitamine

Preparate hormonale

Iodură de potasiu

Orotat de potasiu

Levamisol

Timalină
Timogen

Sialadenită

Sialadenită acută

Antihistaminice

Benzilpenicilină sodică

Vitamine și vitaminoide

Dimexid

Gluconat de calciu

Nucleinat de sodiu

Procaină

Pilocarpină (Salogen)

Preparate enzimatice

Sialadenită cronică

Benzilpenicilină sodică

Dimexid

Iodură de potasiu

Procaină

Preparate enzimatice

Sindromul Şegren, sindromul Mikulicz (Mikulicz-Sjögren)

Dexametasonă

Acid ascorbic

Levamisol

Lizocim

Ulei de cătină albă

Borat de sodiu

Piridoxină

Prednisolon

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Timalină

Timogen

Tocoferol acetat

Clorhexidină bigluconat

Xerostomie

Iodură de potasiu

Acid ascorbic

Lizocim

Borat de sodiu

Piridoxină

Polivitamine

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Tocoferol acetat

Flori de muşeţel

Nevrite

Antihistaminice

Iodură de potasiu

Glicerofosfat de calciu

Acid ascorbic

Hialuronidază

Procaină

Piridoxină

Polivitamine

Retinol

Riboflavină

Tiamină

Tocoferol acetat

Trimecaină

FIBS pentru injecţii

Nevralgii

Vitamine și vitaminoide

Dezoxiribunucleaza

Diazepam

Carbamazepină

Antipsihotice

Analgezice antiptretice

Procaină

Trimecaină

Trimetină

Tricloretilen

FIBS pentru injecţii

Tumoare ale regiunii maxilo-faciale

**(terapia asociată după extirparea
tumoarei)**

Antiseptice

Hidrocortizon

Acid nicotinic

Acid folie
Cofeina-benzoat de sodiu
Analgezice opiacee și antipiretice
Polivitamine
Prednisolon

**Deregări psihovegetative cauzate de
stresul psihoeemoțional**

Cofeina-benzoat de sodiu
Hipnotice
Anxiolitice

Anomalii dentomaxilare

Vitamine și vitamine
Preparate ce conțin săruri de calciu,
fosfor, fluor
Anxiolitice

Glosalgia

Benzocaină
Vitamine și vitamine
Hemostimulină
Lidocaină
Analgezice antipiretice
Procaină
Piromecaină
Anxiolitice
Trimecaină
Ferocal
Feroplex

**Parafuncția mușchilor maseteri
(bruxism)**

Analgezice
Anxiolitice

**Bolile articulației temporo-
mandibulare**

Antibiotice
Ampicilină
Benzilpenicilină sodică
Vipraxin
Hidrocortizon
Iodură de potasiu
Analgezice antipiretice
Procaină
Prednisolon
Timalină
Timogen
Anxiolitice

Stări urgente

Lipotimie

Camfor
Niketamidă
Cofeina-benzoat de sodiu

Colaps

Epinefrină
Cafeina-benzoat de sodiu
Fenilefrină
Hidrotartrat de norepinefrină
Șoc
Protoxid de azot
Analeptice
Hidrocortizon
Difenhidramină
Prometazină
Droperidol
Fenilefrină
Morfină clorhidrat
Norepinefrină hidrotartrat
Prednisolon
Trimeperidină
Fentanil

BIBLIOGRAFIE

1. Constantinescu I. Farmacologie pentru studenții facultății stomatologie. București. Infomedica, 2000, 400 p.
2. Cristea A. Tratat de farmacologie. București: Editura medicală, 2012, 1332 p.
3. Diaconu E., Nechifor M. Antibiotice beta-lactamice. Editura Centralei de Medicamente. București, 1988, 281 p.
4. Gonciar V., Scutari C., Cekman I., Gorceakova N. Farmacologie. Ch.: CEP Medicina, 2013, 543 p.
5. Ghicavăi V., Bacinschi N., Gușuila Gh.. Farmacologie. Ed. a 3-a revăzută, Ch.: Tip. Centrală, 2010, 996 p.
6. Harchevici D.A. Farmacologie: Manual p-u stud. Ch.: Lumina, 2010, 774 p.
7. Ghicavăi V., Nechifor M., Sârbu S. et al. Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice: (Ghid). – Ed. a 3-a, rev. și compl. Chișinău: S.N., 2014, 624 p.
8. Fulga I. Farmacologie. București: Editura Medicală, 2004, 656 p.
9. James Crosslands Lewis's. Pharmacology. Churchill Livingstone. Fifth Edition Edinburg, London, 1990, 1360 p.
10. Lynn Wecker, Lynn Crespo, George Dunaway, Carl Faingold. Brody's Human Pharmacology. Elsevier, fifth edition, 2010, 720 p.
11. Matcovschi C., Safta V. și al. „Ghid farmacoterapeutic”. Chișinău, 2010, 1296 p.
12. Medicamentele - baza farmacoterapiei raționale (sub redacția prof. univ. V. Ghicavăi). Chișinău, 2013, 1248 p.
13. Nechifor M., Diaconu E. Actualități în chimioterapia antibacteriană, Ed.Timpul, Iași, 1999, 180 p.
14. Nechifor M., Vlase C. Progrese și perspective în chimioterapia antibacteriană. Ed. Viața Medicală, București, 2001, 206 p.
15. Nechifor M., Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în Stomatologie. Ed. Glissando. Iași. 2001, 151 p.
16. Nechifor M. News in antiinfective therapy. Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca 2005, 272 p.
17. Nechifor M. Farmacologie - Curs și lucrări practice. Editura U.M.F. Iași, 1989, 438 p.
18. Nechifor M. Chimioterapia contemporană – realizările prezentului și provocările viitorului, Viața Medicală, 2012, nr. 49, p. 8.
19. Nechifor M. Adverse drug reactions in hospital practice – a permanent challenge. 3rd Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection, Dubrovnik, Croația, 2012, p. 24.
20. Nechifor M. The importance of PK/PD relationship for the adverse effects of

antiinfectives, Keynote session and symposia/International Journal of antimicrobial agents. 2013, p. 33-31.

21. Nechifor M. Prostaciclina și tromboxanii. București. Ed. Medicală, 1995, 199 p.
22. Nechifor M. Costuleanu M., Neugebauer B. Factorul de activare plachetară. București. Ed. Medicală, 1996, 206 p.
23. Nechifor M. Lipoxine, hepoxiline și izoprostani. Ed. Polirom, Iași, 1997, 165 p.
24. Nechifor M. Chimioterapia antibacteriană, antifungică și antivirală actuală. Cluj-Napoca. Casa Cărții de Știință, 2003, 415 p.
25. Nechifor M., Scutaru D. Farmacologia și farmacoterapia sinapsei. Iași. Editura Venus, 2005, 189 p.
26. Nechifor M., Ciubotaru D., Cuciureanu M. Farmacografie practică. Sedcom Libris. Iași, 2012, 111 p.
27. Parker K., Brunton L., Lazo J. Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics. XI-th edition. McGraw Hill New-York, Chicago, San Francisco. 2006, 1984 p.
28. Porr P., Nechifor M., Durlach J. Advances in Magnesium Research: New Data. Paris . John Libbey, 2006, 267 p.
29. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.P., Moore P.K. Pharmacology. 2012, seventh edition, 868 p.
30. Richard Finkel, Michelle Alexia Clark, Luigi X. Cubeddu Pharmacology. Fourth Edition. Lippincott, 2009, 603 p.
31. Stroescu V. „bazele farmacologice ale practicii medicale”. (Vol. I, II) București, „Editura medicală”, 2004, 1448 p.
32. Vink R., Nechifor M. Magnesium in the Central Nervous System. Australia. Adelaide University Press, 2011, 342 p.